



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Semaglutid

Vom 2. Mai 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	31
4. Verfahrensablauf	31
5. Beschluss	33
6. Anhang.....	46
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	46
B. Bewertungsverfahren	55
1. Bewertungsgrundlagen.....	55
2. Bewertungsentscheidung	55
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
2.2 Nutzenbewertung	55
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	55
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55
2.2.4 Therapiekosten.....	55
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	56
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	57
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	62
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	63
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	63
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	65
5.1 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH.....	65
5.2 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	144

5.3	Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V.	146
5.4	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	155
5.5	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	162
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 174	
5.7	Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) & Weitere.....	183
5.8	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	207
5.9	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	214
D.	Anlagen	222
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	222
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	244

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Semaglutid ist der 1. November 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. Oktober 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in

5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Semaglutid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Semaglutid (Ozempic®) gemäß Fachinformation

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

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

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren⁶

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist

b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁷ in Kombination mit weiterer

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren⁶

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid²
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert 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

c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren⁶

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin² *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid² *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

d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren⁶

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

² Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin² *oder* Liraglutid²)

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloga) sind für die Mono- und die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Mono- wie für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika, u.a. Alpha-Glukosidaseinhibitoren, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Glinide, SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) und Inkretinmimetika
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in diesem Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen vor:
- Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt, für die Kombination mit Metformin ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 16. Mai 2013 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt),
 - Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Juni 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bezogen ausschließlich auf die Zweifachkombinationstherapie mit Metformin): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt, für die Kombination mit oralen Antidiabetika gilt der Zusatznutzen als nicht belegt),
 - Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Vildagliptin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Mai 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Vildagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),

- Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 7. August 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Juni 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt), Beschluss vom 20. August 2015 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt)
- Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin, für andere Therapieregime ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2015: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Insulin (mit oder ohne oralem Antidiabetikum), ansonsten ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Insulin degludec/Liraglutid (Beschluss vom 15. Oktober 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Februar 2016 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Empagliflozin (Beschluss vom 1. September 2016: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln; Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung für die Kombination mit Metformin; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Empagliflozin/Metformin (Beschluss vom 1. September 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Saxagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt); Beschluss vom 1. Februar 2018 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Sitagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin; für alle weiteren Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 22. März 2019 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf bezogen ausschließlich auf die Zweifachkombinationstherapie mit Metformin): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen)
- Sitagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Insulin glargin/Lixisenatid (Beschluss vom 16. August 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt)
- Ertugliflozin/Sitagliptin (Beschluss vom 1. November 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt)

- zu 4. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkttrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{3,4}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁵.

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als auch Sulfonylharnstoffe und Insulin als zweckmäßige Therapien im Anwendungsgebiet anzusehen. Es kommen die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimperid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimperid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar und wird daher in Studien, gemäß bisherigen Beschlüsse im Bereich Diabetes mellitus Typ 2, als Komparator akzeptiert.

Für Empagliflozin liegen positive Studienergebnisse der Studie 1245.28 in der Zweifachkombination mit Metformin und der Studie EMPA-REG-Outcome hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte von Empagliflozin für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ausschließlich mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vor. Für die Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin ergab sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimperid) für alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Darüber hinaus ergab sich auf Basis der Studie EMPA-REG-Outcome ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Empagliflozin daher nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der EMPA-REG Outcome-Studie operationalisiert als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung, 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/NEJMoa1504720.

Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor. Auf Basis dieser positiven Studienergebnisse bei kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid zusätzlich zu mind. einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren⁶ als zweckmäßig anzusehen ist. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der Studie LEADER operationalisiert als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, Koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz (eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m²) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder III), siehe

³ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131):854-865.

⁴ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1577-1589.

⁵ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837-853

⁶ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

Studienprotokoll, Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen fehlen bislang Langzeitsicherheitsdaten, diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es wird vorausgesetzt, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird. Wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/Unverträglichkeit nicht geeignet ist, ist ein Sulfonylharnstoff einzusetzen.

Zu Patientengruppe „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*): eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhten Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen kritisch diskutiert, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie in Kombination mit Metformin, mit Empagliflozin² oder mit Liraglutid² indiziert ist. Sofern Metformin, Empagliflozin² und Liraglutid² gemäß der Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind und eine Kombination mit Insulin nicht infrage kommt, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Laut dem Stand der medizinischen Erkenntnisse wird in der antidiabetischen Therapiesituation der Patientengruppe „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 Empagliflozin² oder Liraglutid²) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Optimierung der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (Mischinsulin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation des Patienten erfolgen. Im Rahmen einer intensivierten konventionellen Therapie (ICT) gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert.

Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u.a.) eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wird.

Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden.

Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Semaglutid wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist:
 - a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
 - a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren⁶
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:
 - b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
 - b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren⁶
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
 - c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
 - c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren⁶
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
 - d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
 - d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren⁶
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Patientenübergreifende Aspekte

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier die Studie SUSTAIN 6 zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Semaglutid bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombinationstherapie vor. Die eingeschlossenen Patienten der Studie SUSTAIN 6 erhielten die Studienmedikation im Interventions- bzw. Vergleichsarm, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2, und hatten neben dem unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷ und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen.

In die Studie wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Demnach sind in der Gesamtpopulation Patienten mit Vergleichstherapien umfasst, die nicht in die verschiedenen Patientenpopulationen entsprechend den Vorgaben der vom G-BA jeweils festgelegten Vergleichstherapien eingeteilt werden können.

Auf Basis der Studie SUSTAIN 6 erfolgt daher eine Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid nur für Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Dementsprechend hat der G-BA eine Aufteilung des Anwendungsgebietes von Semaglutid in Patientenpopulationen von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten ohne und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vorgenommen (a1, b1, c1 und d1 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung bzw. a2, b2, c2 und d2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung).

Im Folgenden wird der Zusatznutzen von Semaglutid bei Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit bisher unzureichender Blutzuckerkontrolle und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die zusätzlich mindestens ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel und weitere Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren erhalten, zusammenfassend bewertet. Dies entspricht den Patientengruppen „b2)“, „c2)“ und „d2)“.

Studie SUSTAIN 6

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studie, die multizentrisch in Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien sowie in den Ländern Algerien, Australien, Israel und Türkei durchgeführt wurde. In die Studie SUSTAIN 6 wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,0$ % und mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit mindestens einem Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung eingeschlossen. Dies wurde wie folgt definiert. Bei Patienten ab 50 Jahren musste eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung mit mindestens einem der folgenden Kriterien vorliegen: vorangegangener Herzinfarkt, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, Revaskularisation, > 50 % Stenose, vorangegangene symptomatische koronare Herzerkrankung oder instabile Angina, asymptomatische kardiale Ischämie, chronisches Herzversagen (NYHA⁸-Klasse II-III) oder chronisches Nierenversagen. Bei Patienten ab 60 Jahren musste mindestens ein Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen, wenn mindestens einer der folgenden Bedingungen erfüllt war: Mikroalbuminurie oder Proteinurie, Bluthochdruck und linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion, oder Knöchel-Arm-Index $< 0,9$. Eine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung hatten ca. 83 % aller Patienten, bei den restlichen 17 % bestand mindestens ein Risikofaktor hierfür⁷. Bezüglich der antidiabetischen Therapie wurden sowohl therapienaive als auch vorbehandelte

⁷ manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ist im vorliegenden Fall anhand der SUSTAIN 6-Studie (siehe Studienprotokoll, Marso et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:1834-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als ≥ 50 Jahre mit mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung (vorangegangener Herzinfarkt; Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, Revaskularisation, > 50 % Stenose, vorangegangene symptomatische koronare Herzerkrankung oder instabile Angina, asymptomatische kardiale Ischämie, chronisches Herzversagen (NYHA-Klasse II-III) oder chronisches Nierenversagen) oder ≥ 60 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Mikroalbuminurie oder Proteinurie, Bluthochdruck und linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion oder Knöchel-Arm-Index $< 0,9$)

⁸ NYHA: New York Heart Association

Patienten eingeschlossen. Nicht zulässig war die Gabe von GLP-1-Rezeptoragonisten oder Pramlintid jeweils 90 Tage vor dem Screening oder DPP-4-Inhibitoren innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening.

Insgesamt wurden 3297 Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 in die Behandlungsarme Semaglutid (0,5 mg und 1,0 mg) und Placebo (0,5 mg und 1,0 mg) randomisiert, welche jeweils zusätzlich zu der bereits bestehenden antidiabetischen Therapie verabreicht wurden. Die Dosis betrug in allen Behandlungsarmen zunächst 0,25 mg und wurde nach 4 Wochen auf 0,5 mg erhöht. Nach weiteren 4 Wochen erfolgte in den 1,0 mg - Behandlungsarmen die Höherdosierung auf 1,0 mg. Eine weitere Dosisanpassung von Semaglutid oder Placebo war nicht erlaubt.

Die Insulindosis sollte laut Studienprotokoll bei einem HbA1c-Wert $\leq 8,0\%$ zu Studienbeginn um 20 % reduziert werden und sollte während der ersten 12 Wochen nicht erhöht werden. Dies betraf 17 % der Patienten im Semaglutid-Arm bzw. 19 % der Patienten im Vergleichsarm. Bei den Patienten, die einen HbA1c-Wert über 8,0 % aufwiesen, war eine Dosisreduktion des Insulins erlaubt, falls eine Zunahme an Hypoglykämien beobachtet wurde.

Um die glykämischen Zielwerte (wie in den *Standards of Medical Care in Diabetes*⁹ spezifiziert oder gemäß der lokalen klinischen Praxis) einzuhalten, durfte die sonstige antidiabetische Begleitmedikation nach Ermessen des Arztes angepasst werden. Zur Begleittherapie durften weitere Antidiabetika hinzugefügt werden, sofern es als notwendig angesehen wurde. Allerdings sollten GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und Pramlintid vermieden werden. Zur Sicherstellung einer optimalen glykämischen Kontrolle bei allen Patienten erfolgte im Juni 2013 und im Dezember 2014 eine Informationsmitteilung an alle Studienzentren durch einen Newsletter, in dem ein glykämischer Zielwert von 7,0 % (unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse) spezifiziert war, bzw. in dem auf die Therapieempfehlungen gemäß der ADA¹⁰ und der EASD¹¹ verwiesen wurde. Falls der HbA1c-Wert nach 3 Monaten immer noch über 7,0 % lag, sollte eine Intensivierung der Therapie erfolgen¹². Zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren sollte gemäß den Studienunterlagen eine adäquate Therapie eingesetzt werden, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und Lipidsenker, die sich an aktuellen Zielwerten orientieren.

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse des kombinierten Endpunktes Major adverse cardiovascular Events (MACE): kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall. Die Studiendauer war ereignis- und zeitgesteuert geplant, bis mindestens 122 Patienten den primären kombinierten Endpunkt MACE erreicht hatten sowie mindestens 104 Wochen nach Einschluss des letzten Studienteilnehmers. Die vorgegebene Ereignisrate von 122 MACE-Ereignissen wurde frühzeitig erreicht, sodass alle Patienten für 109 Wochen (104 Wochen Behandlung + 5 Wochen Follow-up) in der Studie verblieben.

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Mit einem Anteil von ca. 60 % waren die Patienten überwiegend männlich. Nur etwa 19 % aller eingeschlossenen Patienten sind der Region Europa zuzuordnen. Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche HbA1c-Wert bei 8,7 % und die durchschnittliche Diabetesdauer betrug etwa 14 Jahre.

Zu Studienbeginn erhielten nahezu alle Patienten (98 %) eine antidiabetische Therapie. Davon wurden ca. 58 % der Patienten mit Insulin (ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD))

⁹ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2012. *Diabetes Care* 2012; 35(Suppl 1): S11-S63

¹⁰ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2013. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 1): S11-S66

¹¹ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55(6): 1577-1596

¹² Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-1844

behandelt und etwa 84 % mit anderen blutzuckersenkenden Medikamenten. Metformin erhielten etwa 73 % der Patienten und mit Sulfonylharnstoff wurden mehr als 40 % der Patienten behandelt. Der durchschnittliche systolische Blutdruck betrug zu Studienbeginn etwa 136 mmHg. Fast alle Patienten (etwa 98 %) erhielten daher eine kardiovaskuläre Begleitbehandlung. Etwa 93 % der Patienten erhielten Antihypertensiva und jeweils 76 % nahmen lipidsenkende Medikamente oder antithrombotische Medikamente.

Bezogen auf die Dauer und Größe ist die SUSTAIN 6 Studie mit etwa 2,1 Jahre und 3297 eingeschlossenen Patienten deutlich kürzer und kleiner als z. B. die kardiovaskulären Endpunktstudien EMPAR-REG und LEADER (jeweils ca. 4,6 Jahre und eingeschlossene 7028 Patienten bzw. ca. 3,7 Jahre und 9340 eingeschlossene Patienten).

Gemäß Studienprotokoll sollten die Prüfarzte, die verblindet waren, die antidiabetische Medikation zur Erreichung einer optimalen glykämischen Kontrolle patientenindividuell nach den Vorgaben der Therapieempfehlungen anpassen. In diesem Zusammenhang wurden die Prüfarzte mehrfach an den unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse glykämischen Zielwert von 7,0% sowie die geltenden Therapieempfehlungen der ADA und EASD erinnert. Im Studienverlauf erhielten im Semaglutid-Arm 20,1% der Patienten eine zusätzliche antidiabetische Therapie, während der Anteil der Patienten im Vergleichsarm doppelt so hoch war (40,6%). Hiervon wurde im Semaglutid-Arm bei 9,4% der Patienten eine Insulintherapie initiiert oder angepasst, im Vergleichsarm dagegen bei 24,0%

Bezogen auf die Therapieoptimierung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin erhielten 13 % der Patienten in den Semaglutid-Armen bzw. 24 % der Patienten in den Vergleichsarmen andere Antidiabetika als Insulin. Auch mit diesen blutzuckersenkenden Therapien wurden im Vergleich mehr Patienten in der Vergleichsgruppe als mit Semaglutid behandelt.

In Anbetracht der vorgenommenen Anpassungen in der antidiabetischen Therapie im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 durch die zusätzliche Gabe von (weiteren) blutzuckersenkenden Medikamenten zur Sicherstellung einer patientenindividuellen optimalen glykämischen Kontrolle ist insgesamt davon auszugehen, dass die Patienten entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund der Tatsache, dass in der Studie Endpunkte zur kardiovaskulären Sicherheit in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten untersucht wurden, wird die SUSTAIN 6 Studie für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.

Zu den Ergebnissen der Studie:

Mortalität und Morbidität

Gesamtmortalität / kardiovaskuläre Mortalität

Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität und des Endpunktes „kardiovaskulärer Tod“ vor.

Kombinierter Endpunkt MACE

Der kombinierte Endpunkt „Major adverse cardiovascular events (MACE)“ erfasst die Endpunkte Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkts sowie nicht tödlichen Schlaganfall. Im Kombinierten Endpunkt MACE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Semaglutid (HR 0,74, 95 %-KI [0,58; 0,95]; p=0,017). Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten zeigt sich im Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Semaglutid (HR 0,61; 95 %-KI [0,38; 0,99]; p=0,04). Bei den weiteren Komponenten „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ und „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Komplikationen bei diabetischer Retinopathie

Bei den Endpunkten zu Komplikationen bei diabetischer Retinopathie zeigte sich im Endpunkt „retinale Photokoagulation“ ein statistisch signifikanter Nachteil von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm (HR 1,91; 95 %-KI [1,11; 3,28]; p=0,019). Bei den weiteren einzelnen Endpunkten „Glaskörperblutung“ und „diabetesbedingte Erblindung“ zeigte sich eine Effektrichtung zuungunsten von Semaglutid, die jeweils statistisch nicht signifikant war.

Weitere Morbiditätsendpunkte

Für die weiteren erhobenen Endpunkte der Gesamtzahl tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte sowie Schlaganfälle, zu Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, TIA¹³, Nierenversagen und Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Semaglutid-Arm und dem Vergleichsarm.

Lebensqualität

SF-36 Psychische Summenskala (Mental Component Score)

Für die psychische Summenskala (Mental Component Score (MCS)) des SF-36 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

SF-36 Körperliche Summenskala (Physical Component Score)

Für die körperliche Summenskala (Physical Component Score (PCS)) des SF-36 zeigte sich für die Änderung der Werte von Baseline bis Woche 104 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Semaglutid (MD¹⁴ 1,1; 95 %-KI [0,5; 1,6]; p < 0,001). Zur Beurteilung der klinischen Relevanz dieses Unterschieds wird auf die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD¹⁵ 0,2; 95 %-KI [0,1; 0,2]) zurückgegriffen. Das Konfidenzintervall der Effektstärke liegt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich. Daraus kann nicht abgeleitet werden, dass der Effekt als klinisch relevant betrachtet werden kann.

Nebenwirkungen

Die Ergebnisse zu UE-Gesamtraten (SUE) sind nicht verwertbar, da bei diesen Endpunkten auch die Folgekomplikationen erfasst werden, die bereits in den oben genannten Endpunkten abgebildet sind.

Bei den Endpunkten Therapieabbruch wegen UE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, sowie in den PT¹⁶ Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und verminderter Appetit ergaben sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm.

Bei den Endpunkten Reaktionen an der Stichstelle, Pankreatitis, schwere Hypoglykämien sowie bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckergrenzwert < 56 und ≤ 70 mg/dl) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Ergänzende Endpunkte

HbA1c

Zu Studienbeginn wiesen die Patienten in beiden Studienarmen einen HbA1c-Wert im Mittel von 8,7 %. Bis Woche 104 zum Ende der Behandlungsphase konnte der HbA1c-Wert bei Patienten im Semaglutid-Arm um 1,3 % gesenkt werden, wohingegen bei Patienten im Vergleichsarm der Wert um 0,4 % gesenkt wurde. Die Unterschiede zwischen den

¹³ TIA: transitorische ischämische Attacke

¹⁴ MD: Mittelwertdifferenz

¹⁵ SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

¹⁶ PT: bevorzugter Begriff

Behandlungsarmen sind statistisch signifikant (MD -0,9; 95%-KI [-1,0; -0,8]; $p < 0,001$). Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Körpergewicht

Zu Studienbeginn wogen die Patienten im Semaglutid-Arm im Mittel 92,2 kg und im Vergleichsarm 91,7 kg. Bis Woche 104 zum Ende der Behandlungsphase reduzierte sich das Körpergewicht im Semaglutid-Arm durchschnittlich um 4,2 kg, während im Vergleichsarm eine Körpergewichtsreduktion um 0,6 kg erreicht wurde. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant (MD -3,7; 95%-KI [-4,1; -3,2]; $p < 0,001$). Auch der Endpunkt „Körpergewicht“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Zu den einzelnen Therapieregimen:

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

a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹⁷

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Semaglutid-Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹⁷ den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet gewesen wäre.

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁸

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine direktvergleichenden Studien vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Semaglutid-Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹⁷ den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁸) geeignet gewesen wäre.

¹⁷ manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ist im vorliegenden Fall anhand der SUSTAIN 6-Studie (siehe Studienprotokoll, Marso et. al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:1834-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als ≥ 50 Jahre mit mindestens einer kardiovaskulärer Erkrankung (vorangegangener Herzinfarkt; Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, Revaskularisation, $> 50\%$ Stenose, vorangegangene symptomatische koronare Herzerkrankung oder instabile Angina, asymptomatische kardiale Ischämie, chronisches Herzversagen (NYHA-Klasse II-III) oder chronisches Nierenversagen) oder ≥ 60 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Mikroalbuminurie oder Proteinurie, Bluthochdruck und linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion oder Knöchel-Arm-Index $< 0,9$)

¹⁸ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

In der für eine Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁸ vorgelegten Studie SUSTAIN 6 (siehe Ausführungen zu patientenübergreifenden Aspekten sowie zur Studie, S. 9 ff) wurden lediglich 1,4 % der Patienten (entspricht 23 Studienteilnehmern) im Interventionsarm mit Semaglutid ohne weitere antidiabetische Medikation behandelt. Zudem ist unklar, inwieweit für diese Patienten, bzw. wie groß der Anteil der Patienten ist, bei denen das Zulassungskriterium „Metformin-Unverträglichkeit, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren“, berücksichtigt wurde. Folglich lassen sich auch aus diesem Grund aus dieser Studie keine aussagekräftigen Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der (antidiabetischen) Monotherapie bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹⁷ ableiten, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.

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

b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹⁷

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Bei der Suche nach direkt vergleichenden Studien wurde keine relevante Studie zu Semaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin identifiziert. Bei der Recherche nach Studien für einen indirekten Vergleich zu Semaglutid wurde u.a. die Studie SUSTAIN 2 identifiziert, die die Gabe von Semaglutid gegenüber Sitagliptin, jeweils als Zusatztherapie zu Metformin untersucht. Als Brückenkomparator für die Vergleichstherapie wurde Sitagliptin und Metformin identifiziert, und als potenzielle Studie für den indirekten Vergleich wurde u.a. die Studie HARMONY 3 (Vergleich Glimepirid und Metformin gegenüber Sitagliptin und Metformin) identifiziert. Allerdings wurde auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet, da unter anderem die Anzahl der Patienten, die die Therapie im Sitagliptin-Arm abbrachen, in den Studien sehr verschieden war (ca. 8 % in SUSTAIN 2 versus 29 % in HARMONY 3).

Daher wurden keine Studien vorgelegt, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Kombinationstherapie mit einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne hohes kardiovaskuläres Risiko¹⁷, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff oder mit Empagliflozin) geeignet gewesen wären.

b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁸

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientenübergreifenden Aspekten sowie zur Studie, S. 9 ff.

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

c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹⁷

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine Studien vor, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Kombinationstherapie mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne hohes kardiovaskuläres Risiko¹⁷, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit Metformin) geeignet gewesen wären.

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁸

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientenübergreifenden Aspekten sowie zur Studie, S. 9 ff.

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

d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹⁷

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine Studien vor, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Kombinationstherapie mit Insulin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne hohes kardiovaskuläres Risiko¹⁷, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Optimierung des Humaninsulinregimes) geeignet gewesen wären.

d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁸

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientenübergreifenden Aspekten sowie zur Studie, S. 9 ff.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid als Monotherapie oder in Kombination zu anderen Antidiabetika zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und Bewegung wurde die Studie SUSTAIN 6 vorgelegt. In diese Studie wurden ausschließlich Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,0$ % und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ab einem Alter von 50 Jahren bzw. mit einem hohen Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung ab einem Alter von 60 Jahren eingeschlossen¹⁷. Bei etwa 83 % aller Patienten in der Studie bestand eine nachgewiesene manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei den übrigen 17 % der Patienten ein Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung¹⁷. Vor diesem Hintergrund können nur Aussagen für Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung getroffen werden. Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (*Patientengruppen a1, b1, c1 und d1*) liegen keine Studien vor.

Ziel der Studie war der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit von Semaglutid gemessen mittels des kombinierten Endpunkts MACE: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall. In der Kategorie Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden. Im Endpunkt MACE zeigte sich ein statistischer signifikanter Vorteil von Semaglutid gegenüber der Vergleichsgruppe, der insbesondere durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist. Im Gegensatz dazu zeigte sich im Endpunkt retinale Photokoagulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle. Auch bei den Endpunkten Therapieabbruch wegen UE, sowie bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm. Bei den anderen Endpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie überwiegt der Vorteil von Semaglutid im Endpunkt MACE inklusive der Ergebnisse bei den nicht tödlichen Schlaganfällen die Ergebnisse zuungunsten von Semaglutid bei der retinalen Photokoagulation und den unerwünschten Ereignissen. Der Zusatznutzen wird in Abwägung der Vor- und Nachteile als gering eingeschätzt.

Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Nutzenbewertung von Semaglutid für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet liegt nur die Studie SUSTAIN 6 vor, die ausschließlich Diabetes mellitus Typ 2 Patienten ab einem Alter von 50 Jahren und mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung untersucht. Die Studie weist Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. So unterschieden sich die HbA1c-Werte im Verlauf der Studie zwischen den Behandlungsarmen deutlich. Beispielsweise betrug zu Woche 16 der Unterschied der HbA1c-Werte zwischen dem Interventions- und den Vergleichsarmen ca. 1,2 % und zu Ende der Behandlungsphase nach 104 Wochen lag dieser Unterschied bei etwa 1 %. Der durchschnittliche HbA1c-Wert lag in den Vergleichsarmen durchweg im Bereich von circa 8 % oder höher, während er in den Semaglutid-Armen bei etwa 7,2 % bis 7,5 % lag. Dies legt die Vermutung nahe, dass die in der Studie durchgeführte Therapieintensivierung im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können. Zudem wurde das Therapieziel eines mittleren HbA1c-Werts von 7,0 %, sofern patientenindividuell adäquat, insbesondere im Vergleichsarm nicht erreicht. Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ozempic® mit dem Wirkstoff Semaglutid, der als Monotherapie oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angezeigt ist.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patientengruppen mit je zwei Subgruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist,
 - a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹⁷,
 - a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁸,
- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren,
 - b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹⁷,

- b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁸,
- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren,
- c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹⁷,
- c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁸,
- d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren,
- d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹⁷,
- d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹⁸,

Patientengruppe a1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bestimmt.

Für diese Patientengruppe liegen keine Studien vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Patientengruppe a2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bestimmt.

Es liegt keine Studie vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid als Monotherapie bei dieser Patientengruppe geeignet gewesen wäre. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Patientengruppe b1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), oder
- Metformin und Empagliflozin, oder
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist.

Für diese Patientengruppe liegen keine Studien vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Patientengruppe b2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin und Empagliflozin, oder
- Metformin und Liraglutid², oder
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist.

Es wurde die randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studie SUSTAIN 6 vorgelegt. In dieser Studie wurden Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 sowie mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht. Verglichen wurde die Gabe von Semaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Patienten gemäß den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden, und dementsprechend eine patientenindividuelle optimale glykämische Kontrolle sichergestellt wurde. Daher wird die Studie für diese Patientengruppe für die Nutzenbewertung herangezogen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich im kombinierten kardiovaskulären Endpunkt „MACE“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle, der durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist.

Bei den Endpunkten „retinale Photokoagulation“, „Therapieabbruch wegen UE“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ hingegen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid gegenüber der Kontrolle.

Bei den übrigen Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Vor dem Hintergrund, dass die durchgeführte Therapieintensivierung insbesondere im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können, ist die Studie insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe abgeleitet.

Patientengruppe c1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Humaninsulin und Metformin, oder
- nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist.

Für diese Patientengruppe liegen keine Studien vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Patientengruppe c2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Humaninsulin und Metformin, oder
- Humaninsulin und Empafliglozin², oder
- Humaninsulin und Liraglutid², oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

Es wurde die randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studie SUSTAIN 6 vorgelegt. In dieser Studie wurden Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 sowie mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht. Verglichen wurde die Gabe von Semaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Patienten gemäß den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden, und dementsprechend eine patientenindividuelle optimale glykämische Kontrolle sichergestellt wurde. Daher wird die Studie für diese Patientengruppe für die Nutzenbewertung herangezogen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich im kombinierten kardiovaskulären Endpunkt „MACE“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle, der durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist.

Bei den Endpunkten „retinale Photokoagulation“, „Therapieabbruch wegen UE“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ hingegen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid gegenüber der Kontrolle.

Bei den übrigen Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Vor dem Hintergrund, dass die durchgeführte Therapieintensivierung insbesondere im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können, ist die Studie insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe abgeleitet.

Patientengruppe d1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

Für diese Patientengruppe liegen keine Studien vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Patientengruppe d2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin² oder Liraglutid²)

Es wurde die randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studie SUSTAIN 6 vorgelegt. In dieser Studie wurden Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 sowie mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht. Verglichen wurde die Gabe von Semaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Patienten gemäß den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden, und dementsprechend eine patientenindividuelle optimale glykämische Kontrolle sichergestellt wurde. Daher wird die Studie für diese Patientengruppe für die Nutzenbewertung herangezogen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich im kombinierten kardiovaskulären Endpunkt „MACE“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle, der durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist.

Bei den Endpunkten „retinale Photokoagulation“, „Therapieabbruch wegen UE“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ hingegen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid gegenüber der Kontrolle.

Bei den übrigen Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Vor dem Hintergrund, dass die durchgeführte Therapieintensivierung insbesondere im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können, ist die Studie insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe abgeleitet.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie

fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.

Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

Bezüglich der Anteile an Patienten mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹⁷ in den jeweiligen Patientengruppen liegen keine validen Angaben vor. Dies trägt zu einer weiteren Unsicherheit hinsichtlich der Patientenzahlen bei. Daher erfolgt im Beschluss eine Angabe der Patientengruppen ohne separate Darstellungen der Patientenzahlen mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹⁷.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ozempic® (Wirkstoff: Semaglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. März 2019):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2019).

Behandlungsdauer und Verbrauch

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. Einzeldosen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Semaglutid beträgt die Anfangsdosis 0,25 mg einmal wöchentlich subkutan appliziert. Nach vier Wochen sollte die Dosis auf 0,5 mg einmal wöchentlich erhöht werden. Der Kostendarstellung der Kombinationstherapien wird die Wirkstärke 0,5 -1,0 mg zu Grunde gelegt.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3.000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1.000 mg Metformin/Tablette zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 – 3,5 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden

Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg, jedoch stellt sich laut Fachinformation mit Glimperid Dosen über 4 mg pro Tag nur in Einzelfällen eine Verbesserung der Wirkung ein.

Für Empagliflozin wird eine Anfangsdosierung von 10 mg einmal täglich als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Für die Kostendarstellung werden daher beide Wirkstärken berücksichtigt.

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid beträgt 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (Fertigpen).

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für Humaninsulin (NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) als „1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation¹⁹ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen²⁰.

Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 77,0 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a), b), c) und d)				
Semaglutid	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1	52

¹⁹ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: April 2018.

²⁰ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 02.08.2018. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. [Zugriff: 13.09.2018]. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Patientenpopulation b)				
+ Metformin oder	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
+ Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
oder + Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation c)				
+ Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
+ Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
oder + Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation d)				
+ Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
ggf. + Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation c)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation d)				
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u> Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
ggf + Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
ggf + Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ggf + Liraglutid	kontinuierlich,	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
	1 x täglich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulationen a), b), c) und d)					
Semaglutid	0,5 mg -	0,5 mg -	1 x 0,5 mg -	52	52 x 0,5 mg -
	1 mg	1 mg	1 x 1 mg		52 x 1 mg
Patientenpopulationen b), c) und d)					
+ Metformin hydrochlorid	500 mg -	1000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg - -
	1.000 mg	3000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
Patientenpopulationen b) und c)					
+ Glibenclamid oder	1,75 mg -	1,75 mg -	1/2 x 3,5 mg -	365	182,5 x 3,5 mg -
	7 mg / 3,5 mg	10, 5 mg	3 x 3,5 mg		1095 x 3,5 mg
+ Glimpirid	1 mg -	1 mg -	1 x 1 mg -	365	365 x 1 mg -
	6 mg	6 mg	1 x 6 mg		365 x 6 mg
Patientenpopulation d)					
+Humaninsulin (NPH)	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14.052,5 I.E. -
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.	365	28.105 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Glibenclamid	1,75 mg -	1,75 mg -	1/2 x 3,5 mg -	365	182,5 x 3,5 mg -
	7 mg/ 3,5 mg	10, 5 mg	3 x 3,5 mg		1095 x 3,5 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Glimepirid	1 mg -	1 mg -	1 x 1 mg -	365	365 x 1 mg -
	6 mg	6 mg	1 x 6 mg		365 x 6 mg
Patientenpopulation b)					
Metformin	500 mg -	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg - -
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
+ Glibenclamid	1,75 mg -	1,75 mg -	1/2 x 3,5 mg -	365	182,5 x 3,5 mg -
oder	7 mg/ 3,5 mg	10, 5 mg	3 x 3,5 mg		1095 x 3,5 mg
+ Glimepirid	1 mg -	1 mg -	1 x 1 mg -	365	365 x 1 mg -
oder	6 mg	6 mg	1 x 6 mg		365 x 6 mg
+ Empagliflozin	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
oder	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
+ Liraglutid	1,2 mg ²¹ -	1,2 mg -	1 x 1,2 mg -	365	365 x 1,2 mg -
oder	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg
Patientenpopulation c)					
Humaninsulin (NPH)	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14052,5 I.E. -
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28105 I.E.
+ Metformin oder	500 mg -	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg - -
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
+ Empagliflozin	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
oder	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
+ Liraglutid	1,2 mg ²² -	1,2 mg -	1 x 1,2 mg -	365	365 x 1,2 mg -
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>					

²¹ Jeder Fertipen enthält gemäß Fachinformation 18 mg Liraglutid in 3 ml Lösung, entsprechend 10 – 15 Einzeldosen. Es sind Packungen mit 2, 5 und 10 Fertipens erhältlich.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Mischinsulin	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14.052,5 I.E. -
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28.105 I.E.
Patientenpopulation d)					
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u> ²²					
Humaninsulin (NPH-Insulin) +	0,2 -	15,4 -	1 x 15,4 --	365	5.621 I.E. -
	0,6 I.E. pro kg/KG	46,2 I.E.	1 x 46,2 I.E.		16.863 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 -	15,4 -	1 x 15,4 --	365	5.621 I.E. -
	0,6 I.E. pro kg/KG	46,2 I.E.	1 x 46,2 I.E.		16.863 I.E.
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>					
Mischinsulin	0,5 - 1 I.E. pro kg/KG	38,5 - 77 I.E.	1 x 38,5 I.E. - 1 x 77 I.E.	365	14.052,5 I.E. - 28.105 I.E.
ggf. + Metformin	500 mg -	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg - -
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
ggf. + Empagliflozin	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
ggf. + Liraglutid	1,2 mg ²² -	1,2 mg -	1 x 1,2 mg -	365	365 x 1,2 mg -
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg

Kosten:

²² 40 – 60 % des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt; durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1,0 I.E./kg Körpergewicht/Tag; Bezug: 77 kg Körpergewicht („Mikrozensus 2017“); zusätzlich wird schnell wirkendes Insulin (Bolusinsulin) zu den Hauptmalzeiten gegeben.

Kosten der Arzneimittel:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid und Glimepirid, Humaninsulin und Mischinsulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Im Fall einer konventionellen Insulintherapie wurden die Kosten für Mischinsulin (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Semaglutid 0,5 mg/1mg ²³	12 ED	528,34 €	1,77 €	28,64 €	497,93 €
ggf. + Metformin ²⁴ 1.000 mg	180 FTA	18,78 €	1,77 €	0,62 €	16,39 €
ggf. + Glibenclamid ²⁴ 3,5 mg	180 TAB	14,93 €	1,77 €	0,31 €	12,85 €
ggf. + Glimepirid 1 mg ²⁴	180 TAB	16,87 €	1,77 €	0,47 €	14,63 €
ggf. + Glimepirid 6 mg ²⁴	180 TAB	82,53 €	1,77 €	5,66 €	75,10 €
ggf. + Humaninsulin (NPH-Insulin) ^{24, 24}	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Empagliflozin 10 mg	100 FTA	192,34 €	1,77 €	10,04 €	180,53 €
Empagliflozin 25 mg	100 FTA	192,34 €	1,77 €	10,04 €	180,53 €
Glibenclamid ²⁴ 3,5 mg	180 TAB	14,93 €	1,77 €	0,31 €	12,85 €
Glimepirid 1 mg ²⁴	180 TAB	16,87 €	1,77 €	0,47 €	14,63 €
Glimepirid 6 mg ²⁴	180 TAB	82,53 €	1,77 €	5,66 €	75,10 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) ²⁴	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) ²⁵	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Metformin ²⁴ 1.000 mg	180 FTA	18,78 €	1,77 €	0,62 €	16,39 €

²³ Am 15.11.2018 Außer Verkehr gemeldet

²⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Mischinsulin ²⁴	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Liraglutid 18 mg	100 – 150 ED	570,64 €	1,77 €	30,99 €	537,88 €

Abkürzungen: ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten, I.E. = Internationale Einheiten; TAB = Tabletten

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung ²⁵	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetikum))				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	18,50 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Lanzetten	3,90 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Einmalnadeln	16,90 €	1 – 2 x täglich	365 – 730
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie	Blutzuckerteststreifen	18,50 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Lanzetten	3,90 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095

²⁵ Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. März 2019.

Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Einmalnadeln	16,90 €	1 – 2 x täglich	365 – 730
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzucker-teststreifen	18,50 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Lanzetten	3,90 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Einmalnadeln	16,90 €	4 – 5 x täglich	1.460 – 1.825

Sonstige GKV-Leistungen:

keine

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 20. September 2017, eingegangen am 20. September 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. November 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 22. November 2017 statt.

Am 30. Oktober 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Semaglutid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Oktober 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Semaglutid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Januar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. März 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. April 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. November 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. März 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. März 2019 3. April 2019 17. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



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

Vom 2. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. Mai 2019 (BAnz AT 23.05.2019 B6), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Semaglutid wie folgt ergänzt:

Semaglutid

Beschluss vom: 2. Mai 2019

In Kraft getreten am: 2. Mai 2019

BAnz AT 4. Juni 2019 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Februar 2018):

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

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist

- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung²⁶

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²⁷

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

²⁶ manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ist im vorliegenden Fall anhand der SUSTAIN 6-Studie (siehe Studienprotokoll, Marso et. al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:1834-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als ≥ 50 Jahre mit mindestens einer kardiovaskulärer Erkrankung (vorangegangener Herzinfarkt; Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, Revaskularisation, $> 50\%$ Stenose, vorangegangene symptomatische koronare Herzerkrankung oder instabile Angina, asymptomatische kardiale Ischämie, chronisches Herzversagen (NYHA-Klasse II-III) oder chronisches Nierenversagen) oder ≥ 60 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Mikroalbuminurie oder Proteinurie, Bluthochdruck und linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion oder Knöchel-Arm-Index $< 0,9$)

²⁷ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

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

b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹⁷

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*
- Metformin + Empagliflozin *oder*
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²⁷

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*
- Metformin + Empagliflozin *oder*
- Metformin + Liraglutid²⁸ *oder*
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

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

c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹⁷

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

²⁸ Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²⁷

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin²⁸ *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid²⁸ *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

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

d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹⁷

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²⁷

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin²⁸ *oder* Liraglutid²⁸)

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten der Studie SUSTAIN 6²⁹ für die Patientengruppen b2), c2), d2) bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung²⁶ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²⁷:

Mortalität und Morbidität

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

²⁹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-75) vom 30.01.2019 sofern nicht anders indiziert.

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

a: HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den neun möglichen Kombinationen der drei Faktoren kardiovaskuläre Erkrankung (ja / Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankung), Insulinbehandlung (keine / Basalinsulin / Mischinsulin) und Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit GFR < 30 ml/min/1,73 m² per MDRD (ja / nein).

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

c: adjudiziert durch einen Endpunktausschuss.

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

b: Lineares Modell, adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn.

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

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

Nebenwirkungen

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

a: exakter Test von Fisher.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ergänzend dargestellte Endpunkte

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

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

b: Lineares Modell, adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn.

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

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

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist:
ca. 522 500 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
ca. 670 500 Patienten
- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
ca. 326 100 – 341 100 Patienten
- d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
ca. 450 000 – 650 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ozempic® (Wirkstoff: Semaglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. April 2019):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ³⁰ (außer Insulin))	
Semaglutid	2.157,70 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Glibenclamid oder	13,03 € – 78,17 €
Glimepirid	29,67 – 152,29 €

³⁰ Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ist die Kombination mit Metformin oder mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
	Summe:
Semaglutid + Metformin <i>oder</i>	2.190,93 € – 2.257,40 €
Semaglutid + Glibenclamid <i>oder</i>	2.170,73 € – 2.235,87 €
Semaglutid + Glimepirid	2.187,36 € – 2.309,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Sulfonylharnstoff	
Glibenclamid <i>oder</i>	13,03 € – 78,17 €
Glimepirid	29,67 € – 152,29 €
Empagliflozin	658,93 €
Liraglutid	1.308,84 € – 1.963,26 €
	Summe:
Metformin + Glibenclamid <i>oder</i>	46,26 € – 177,88 €
Metformin + Glimepirid	62,90 € – 251,99 €
Metformin + Empagliflozin	692,17 € – 758,64 €
Metformin + Liraglutid	1.342,08 € – 2.062,97 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln ³¹ (außer Insulin))	
Semaglutid	2.157,70 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Glibenclamid <i>oder</i>	13,03 € – 78,17 €
Glimepirid	29,67 € – 152,29 €

³¹ Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ist die Kombination mit Metformin und mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Semaglutid + Metformin + Glibenclamid <i>oder</i> Semaglutid + Metformin + Glimепирид	Summe: 2.203,96 € – 2.335,57 € 2.220,6 € – 2.409,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Empagliflozin	658,93 €
Liraglutid	1.308,84 € – 1.963,26 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,46 € – 764,92 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 415,70 € – 864,63 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin ²⁸	1.041,40 € – 1.423,86 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid ²⁸	1.691,30 € – 2.728,19 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin ¹ und Liraglutid ¹ gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	382,46 € – 764,92 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	135,05 € – 405,15 €
	Lanzetten	7,12 € – 21,35 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel ³²))	
Semaglutid	2.157,70 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,46 € – 764,92 €

³² Beispielhaft für die Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel ist Metformin aufgeführt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
ggf. Metformin	33,24 € – 99,71 €
Semaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) oder Semaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 2540,16 € – 2922,62 € 2573,39 € – 3022,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Empagliflozin	658,93 €
Liraglutid	1.308,84 € – 1.963,26 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	152,98 € – 458,95 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	152,98 € – 458,95 €
	Summe: 382,46 € – 764,92 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)</u>	382,46 € – 764,92 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid</u>	Summe:
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Empagliflozin ¹	1.041,40 € – 1.423,86 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Liraglutid ¹	1.691,30 € – 2.728,19 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Metformin	415,70 € – 864,63 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel))		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	135,05 € – 405,15 €
	Lanzetten	7,12 € – 21,35 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	135,05 € – 405,15 €

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
	Lanzetten	7,12 € – 21,35 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzuckerteststreifen	540,20 € – 810,30 €
	Lanzetten	28,47 € – 42,71 €
	Einmalnadeln	246,74 € – 308,43 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. Mai 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6. 1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Semaglutid**

Vom 2. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. Mai 2019 (BANz AT 23.05.2019 B6), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Semaglutid wie folgt ergänzt:

Semaglutid

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Februar 2018):

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

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

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe die Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist
- a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
– Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
– Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

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

² Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.



- b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
– Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*
– Metformin + Empagliflozin *oder*
– Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
– Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*
– Metformin + Empagliflozin *oder*
– Metformin + Liraglutid³ *oder*
– Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
- c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
– Humaninsulin + Metformin *oder*
– nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
– Humaninsulin + Metformin *oder*
– Humaninsulin + Empagliflozin³ *oder*
– Humaninsulin + Liraglutid³ *oder*
– Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
- d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
- d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
– Die Optimierung des Humaninsulinregimes (gegebenenfalls + Metformin)
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²

³ Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).



Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Die Optimierung des Humaninsulinregimes (gegebenenfalls + Metformin *oder* Empagliflozin³ *oder* Liraglutid³)

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

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

Mortalität und Morbidität

Endpunkt	Intervention Semaglutid		Kontrolle Placebo		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] ^a p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität	1648	62 (3,8)	1649	60 (3,6)	1,05 [0,74; 1,50]; 0,785
Morbidität					
MACE	1648	108 (6,6)	1649	146 (8,9)	0,74 [0,58; 0,95]; 0,017
kardiovaskulärer Tod	1648	44 (2,7)	1649	46 (2,8)	0,98 [0,65; 1,48]; 0,918
nicht tödlicher Myokardinfarkt	1648	47 (2,9)	1649	64 (3,9)	0,74 [0,51; 1,08]; 0,119
nicht tödlicher Schlaganfall	1648	27 (1,6)	1649	44 (2,7)	0,61 [0,38; 0,99]; 0,044
Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich)	1648	54 (3,3)	1649	67 (4,1)	0,80 [0,56; 1,15]; 0,223
Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)	1648	30 (1,8)	1649	46 (2,8)	0,65 [0,41; 1,02]; 0,063
Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz	1648	59 (3,6)	1649	54 (3,3)	1,11 [0,77; 1,61]; 0,574
					HR [95 %-KI] p-Wert ^b
TIA	1648	10 (0,6)	1649	13 (0,8)	0,77 [0,34; 1,75]; 0,532
retinale Photokoagulation ^c	1648	38 (2,3)	1649	20 (1,2)	1,91 [1,11; 3,28]; 0,019
Glaskörperblutung ^c	1648	16 (1,0)	1649	7 (0,4)	2,29 [0,94; 5,57]; 0,067
diabetesbedingte Erblindung ^c	1648	5 (0,3)	1649	1 (0,1)	5,01 [0,59; 42,88]; 0,141
Nierenversagen ^{c, d}	1648	18 (1,1)	1649	14 (0,8)	1,28 [0,64; 2,58]; 0,484
Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie ^c	1648	11 (0,7)	1649	12 (0,7)	0,91 [0,40; 2,07]; 0,827
Tod durch Nierenerkrankung ^c	1648	0 (0)	1649	0 (0)	n. b.

a HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den neun möglichen Kombinationen der drei Faktoren kardiovaskuläre Erkrankung (α /Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankung), Insulinbehandlung (keine/Basalinsulin/Mischinsulin) und Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit GFR < 30 ml/min/1,73 m² per MDRD (α /nein).

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

c adjudiziert durch einen Endpunktausschuss.

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

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

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-75) vom 30. Januar 2019 sofern nicht anders indiziert.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Intervention Semaglutid gepooit			Kontrolle Placebo gepooit			Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI] p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 10 ⁴ MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 10 ⁴ MW ^c (SE)	
SF-36: MCS	k. A. ^c	47,9 (11,4)	0,4 (0,2)	k. A. ^c	48,5 (11,2)	-0,1 (0,2)	0,6 [-0,1; 1,3]; 0,102
SF-36: PCS	k. A. ^c	42,7 (9,4)	1,1 (0,2)	k. A. ^c	41,8 (9,9)	0,1 (0,2)	1,1 [0,5; 1,6]; < 0,001 SMD: 0,2 [0,1; 0,2]

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

b Lineares Modell, adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn.

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

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

Nebenwirkungen

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

a Exakter Test von Fisher.

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

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

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



- e Es wurden die folgenden Ereignisse erfasst (kodiert nach MedDRA): „Akute Pankreatitis (SMQ [narrow scope])“^a und „Akute und chronische Pankreatitis (HLT)“^a.
 - f Schwere Hypoglykämien waren solche, die als SUE eingestuft wurden.
 - g Diese Angaben sind ausschließlich im Modul 4E des Dossiers verfügbar und werden nicht im Studienbericht dargestellt.
- HLT: High Level Term; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Ergänzend dargestellte Endpunkte

Endpunkt	Intervention Semaglutid			Kontrolle Placebo			Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI] p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 10 ⁴ MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 10 ⁴ MW ^b (SE)	
HbA1c	k. A. ^c	8,7 (1,4)	-1,3 (0)	k. A. ^c	8,7 (1,4)	-0,4 (0)	-0,9 [-0,1; -0,8]; < 0,001
Gewicht	k. A. ^c	92,2 (20,7)	-4,2 (0,2)	k. A. ^c	91,7 (20,8)	-0,6 (0,2)	-3,7 [-4,1; -3,2]; < 0,001

- a Anzahl der Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden.
- b Lineares Modell, adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn.
- c Die Anzahl der Patienten, die laut pU bei dieser Auswertung der gepoolten Dosisarme (im Rahmen der Zusatzanalysen) berücksichtigt wurden, unterscheidet sich von der, die im Studienbericht bei der Auswertung je Dosis angegeben wird. Daher ist unklar, ob tatsächlich, wie vom pU angegeben, alle Patienten in die Analyse eingingen.
- k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte MD

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
 - a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist:
ca. 522 500 Patienten
 - b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
ca. 670 500 Patienten
 - c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
ca. 326 100 bis 341 100 Patienten
 - d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
ca. 450 000 bis 650 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ozempic[®] (Wirkstoff: Semaglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. April 2019):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Semaglutid	2 157,70 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])	
Glibenclamid <i>oder</i>	13,03 – 78,17 €
Glimepirid	29,67 – 152,29 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel⁵ [außer Insulin])	
Semaglutid	2 157,70 €
Metformin	33,24 – 99,71 €
Glibenclamid <i>oder</i>	13,03 – 78,17 €
Glimepirid	29,67 – 152,29 €
Summe:	
Semaglutid + Metformin <i>oder</i>	2 190,93 – 2 257,40 €
Semaglutid + Glibenclamid <i>oder</i>	2 170,73 – 2 235,87 €
Semaglutid + Glimepirid	2 187,36 – 2 309,98 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin	33,24 – 99,71 €
Sulfonylharnstoff	
Glibenclamid <i>oder</i>	13,03 – 78,17 €
Glimepirid	29,67 – 152,29 €
Empagliflozin	658,93 €
Liraglutid	1 308,84 – 1 963,26 €
Summe:	
Metformin + Glibenclamid <i>oder</i>	46,26 – 177,88 €
Metformin + Glimepirid	62,90 – 251,99 €
Metformin + Empagliflozin	692,17 – 758,64 €
Metformin + Liraglutid	1 342,08 – 2 062,97 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln⁶ [außer Insulin])	
Semaglutid	2 157,70 €
Metformin	33,24 – 99,71 €
Glibenclamid <i>oder</i>	13,03 – 78,17 €
Glimepirid	29,67 – 152,29 €
Summe:	
Semaglutid + Metformin + Glibenclamid <i>oder</i>	2 203,96 – 2 335,57 €
Semaglutid + Metformin + Glimepirid	2 220,60 – 2 409,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,24 – 99,71 €

⁵ Beispielfür die Kombinationstherapie mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ist die Kombination mit Metformin oder mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt.

⁶ Beispielfür die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ist die Kombination mit Metformin und mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Empagliflozin	658,93 €
Liraglutid	1 308,84 – 1 963,26 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,46 – 764,92 €
Summe:	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	415,70 – 864,63 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin ³	1 041,40 – 1 423,86 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid ³	1 691,30 – 2 728,19 €

Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin¹ und Liraglutid¹ gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	135,05 – 405,15 €
	Lanzetten	7,12 – 21,35 €
	Einmalnadeln	61,69 – 123,37 €

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit Insulin [mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel ⁷])	
Semaglutid	2 157,70 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,46 – 764,92 €
gegebenenfalls Metformin	33,24 – 99,71 €
Summe:	
Semaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) <i>oder</i>	2 540,16 – 2 922,62 €
Semaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	2 573,39 – 3 022,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Empagliflozin	658,93 €
Liraglutid	1 308,84 – 1 963,26 €
Metformin	33,24 – 99,71 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	152,98 – 458,95 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	152,98 – 458,95 €
Summe:	
	382,46 – 764,92 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	382,46 – 764,92 €
Summe:	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) gegebenenfalls + Metformin <i>oder</i> Empagliflozin <i>oder</i> Liraglutid	1 041,40 – 1 423,86 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Empagliflozin ¹	1 691,30 – 2 728,19 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Liraglutid ¹	1 691,30 – 2 728,19 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Metformin	415,70 – 864,63 €

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

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



Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Semaglutid in Kombination mit Insulin [mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel])		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	135,05 – 405,15 €
	Lanzetten	7,12 – 21,35 €
	Einmalnadeln	61,69 – 123,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	135,05 – 405,15 €
	Lanzetten	7,12 – 21,35 €
	Einmalnadeln	61,69 – 123,37 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzuckerteststreifen	540,20 – 810,30 €
	Lanzetten	28,47 – 42,71 €
	Einmalnadeln	246,74 – 308,43 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. Mai 2019 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Oktober 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Semaglutid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Semaglutid



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Semaglutid

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Semaglutid
- **Handelsname:** Ozempic®
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes melitus Typ 2 (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novo Nordisk Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.02.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.02.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404)

- [Modul 1 \(479,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2710/2018-10-30_Modul1_Semaglutid.pdf)
- [Modul 2 \(507,4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2711/2018-10-30_Modul2_Semaglutid.pdf)
- [Modul 3A \(1,3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2712/2018-10-30_Modul3A_Semaglutid.pdf)
- [Modul 3B \(1,6 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2713/2018-10-30_Modul3B_Semaglutid.pdf)
- [Modul 3C \(1,5 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2714/2018-10-30_Modul3C_Semaglutid.pdf)
- [Modul 3D \(1,6 MB, PDF\)](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/412/>

01.02.2019

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2715/2018-10-30_Modul3D_Semaglutid.pdf)

- **Modul 3E (2,1 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2716/2018-10-30_Modul3E_Semaglutid.pdf)
- **Modul 4A (1,3 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2717/2018-10-30_Modul4A_Semaglutid.pdf)
- **Modul 4B (7,5 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2718/2018-10-30_Modul4B_Semaglutid.pdf)
- **Modul 4C (1,3 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2719/2018-10-30_Modul4C_Semaglutid.pdf)
- **Modul 4D (1,8 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2720/2018-10-30_Modul4D_Semaglutid.pdf)
- **Modul 4E (7,2 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2721/2018-10-30_Modul4E_Semaglutid.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (11,1 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2723/2018-11-01_Informationen-zVT_Semaglutid-D-404.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Semaglutid (Ozempic®)

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

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

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

In der Monotherapie

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

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

In der Kombinationstherapie

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

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*
- Metformin + Empagliflozin *oder*
- Metformin + Liraglutid (1) *oder*
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist

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

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin (1) *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid (1) *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

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

- die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin* *oder* Liraglutid*)

* Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

Stand der Information: November 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.02.2019 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1,2 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2722/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Semaglutid-D-404.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.02.2019
- Mündliche Anhörung: 11.03.2019

Bitte melden Sie sich bis zum 04.03.2019 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) **an**.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/412/>

01.02.2019

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.02.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Semaglutid%20-%202018-11-01-D-404>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Semaglutid - 2018-11-01-D-404). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.03.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.03.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.03.2019 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Semaglutid**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novo Nordisk Pharma GmbH	22.02.2019
MSD SHARP & DOHME GMBH	15.02.2019
Forschergruppe Diabetes e.V.	19.02.2019
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	19.02.2019
AstraZeneca GmbH	20.02.2019
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.02.2019
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung (DGAF), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V., Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG) und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)	22.02.2019
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	22.02.2019
Lilly Deutschland GmbH	22.02.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Thiele, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hotzky, Fr. Dr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Kienhöfer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pieperhoff, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Krobot, Hr. Dr. Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Simang, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Forschergruppe Diabetes e.V.						
Schnell, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Henschel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Brunschier, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

AstraZeneca GmbH						
Schulze, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Mühle, Fr.						
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Bornholdt, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Volz, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lilly Deutschland GmbH						
Shekarriz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schloot, Fr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)						
Müller-Wieland, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Gallwitz, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)						
Ziemssen, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hammes, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)						
Lehrke, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	22. Februar 2019
Stellungnahme zu	Semaglutid / Ozempic®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Semaglutid (Ozempic®) ist ein neues langwirksames GLP-1 (<i>Glucagone like peptide 1</i>)-Analogon, das zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) bei Erwachsenen als Monotherapie (bei Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) oder als <i>Add-on</i> Kombinationstherapie mit weiteren antidiabetischen Arzneimitteln eingesetzt wird. Die Zulassung in der Europäischen Union (EU) und damit auch in Deutschland wurde am 08.02.2018 durch die Europäische Kommission erteilt.</p> <p>Am 30.10.2018 hat die Novo Nordisk Pharma GmbH (im Folgenden Novo Nordisk) gemäß § 35a SGB V ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Semaglutid eingereicht. Verfahrensstart war der 01.11.2018. Im Dossier wurde für Semaglutid zur Behandlung von Patienten mit T2DM und hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf Basis einer kardiovaskulären Outcome-Studie (CVOT) ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet (Modul 4E). Die Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde am 01.02.2019 veröffentlicht (Verfahrensnr. 2018-11-01-D-404; Berichtsnr. A18-75).</p> <p>Die Ergebnisse der diesem Dossier zugrundeliegenden Studie SUSTAIN 6 belegen die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid zur Behandlung des T2DM. Aufgrund der Studiendauer von 104 Wochen randomisierter Behandlungsphase, der Größe der Studienpopulation von insgesamt 3.297 Patienten und des hohen kardiovaskulären Risikos der eingeschlossenen Patienten sind die</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse dieser Studie von außerordentlicher Relevanz für die Bewertung von Semaglutid und weisen eine hohe Ergebnissicherheit auf.</p> <p>Insgesamt ergibt sich für die Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ein beträchtlicher Zusatznutzen von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC (SoC = <i>Standard of Care</i>). Die vorliegende Stellungnahme von Novo Nordisk bezieht sich im Wesentlichen auf die folgenden Sachverhalte der IQWiG-Bewertung zum Zusatznutzen von Semaglutid zur Behandlung von Patienten mit T2DM, die im Anschluss näher erläutert werden:</p> <p>1. Beträchtlicher Zusatznutzen von Semaglutid</p> <p>2. Eignung der Studie SUSTAIN 6 für die Ableitung eines Zusatznutzens von Semaglutid</p> <p>a. Hohe Relevanz von CVOTs im Anwendungsgebiet T2DM für die Nutzenbewertung</p> <p>b. Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber <i>Standard of Care</i> (SoC) anhand patientenrelevanter, schwerwiegender Endpunkte</p> <p>c. Hinreichende Umsetzung des antidiabetischen und kardiovaskulären SoC in der Studie SUSTAIN 6 entsprechend der Versorgungsrealität in Deutschland</p>	
<p>1. Beträchtlicher Zusatznutzen von Semaglutid</p> <p>Position des IQWiG</p> <p>Der Zusatznutzen von Semaglutid ist in keinem der untersuchten Teilanwendungsgebiete belegt.</p>	<p><u>Studie SUSTAIN 6</u></p> <p>Zu Studienbeginn erhielten nahezu alle Patienten (98 %) eine antidiabetische Therapie. Davon wurden ca. 58 % der Patienten mit Insulin (ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD)) behandelt und etwa 84 % mit anderen blutzuckersenkenden Medikamenten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Zur Ableitung des Zusatznutzens von Semaglutid für Patienten mit T2DM und hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse hat Novo Nordisk die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrisch und multinational durchgeführte kardiovaskuläre Endpunktstudie (<i>Cardiovascular Outcome Trial, CVOT</i>) SUSTAIN 6 vorgelegt.</p> <p>Im Gegensatz zu Novo Nordisk kommt das IQWiG in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass an Hand der vorgelegten Evidenz kein Zusatznutzen für Semaglutid für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko abgeleitet werden könne, weil auf Basis der im Dossier vorliegenden Informationen die Studie SUSTAIN 6 weder für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), noch für einen Vergleich mit einer „Standardtherapie“ geeignet sei. Das IQWiG begründet die Einschätzung zur Nicht-Eignung des Vergleichs mit einer „Standardtherapie“ insbesondere damit, dass die antidiabetische Therapie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten im Studienverlauf unzureichend sei. Eine Bewertung der Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 und eine Empfehlung zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen durch das IQWiG erfolgt nicht.</p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>Novo Nordisk stimmt dem nicht zu. Im Gegensatz zur Einschätzung des IQWiG belegen die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 einen beträchtlichen Zusatznutzen von Semaglutid für die zweifelsohne sehr relevante Population der T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko gegenüber dem für diese Patienten zweckmäßigen Komparator SoC + Placebo. Die hohe Bedeutung der CVOT-Studien und Anerkennung durch den G-BA spiegelt sich insbesondere auch in den</p>	<p>Metformin erhielten etwa 73 % der Patienten und mit Sulfonylharnstoff wurden mehr als 40 % der Patienten behandelt. Der durchschnittliche systolische Blutdruck betrug zu Studienbeginn etwa 136 mmHg. Fast alle Patienten (etwa 98 %) erhielten daher eine kardiovaskuläre Begleitbehandlung. Etwa 93 % der Patienten erhielten Antihypertensiva und jeweils 76 % nahmen lipidsenkende Medikamente oder antithrombotische Medikamente.</p> <p>Bezogen auf die Dauer und Größe ist die SUSTAIN 6 Studie mit etwa 2,1 Jahre und 3297 eingeschlossenen Patienten deutlich kürzer und kleiner als z. B. die kardiovaskulären Endpunktstudien EMPAR-REG und LEADER (jeweils ca. 4,6 Jahre und eingeschlossene 7028 Patienten bzw. ca. 3,7 Jahre und 9340 eingeschlossene Patienten).</p> <p>Gemäß Studienprotokoll sollten die Prüfarzte, die verblindet waren, die antidiabetische Medikation zur Erreichung einer optimalen glykämischen Kontrolle patientenindividuell nach den Vorgaben der Therapieempfehlungen anpassen. In diesem Zusammenhang wurden die Prüfarzte mehrfach an den unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse glykämischen Zielwert von 7,0% sowie die geltenden Therapieempfehlungen der ADA und EASD erinnert. Im Studienverlauf erhielten im Semaglutid-Arm 20,1% der Patienten eine zusätzliche antidiabetische Therapie, während der Anteil der Patienten im Vergleichsarm doppelt so hoch war (40,6%). Hiervon wurde im Semaglutid-Arm bei 9,4% der Patienten eine Insulintherapie initiiert oder angepasst, im Vergleichsarm dagegen bei 24,0%</p> <p>Bezogen auf die Therapieoptimierung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin erhielten 13 % der Patienten in den Semaglutid-Armen bzw. 24 % der Patienten in den Vergleichsarmen andere Antidiabetika als Insulin. Auch mit diesen blutzuckersenkenden</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verfahren zu den Studien EMPA-REG OUTCOME (erneute Nutzenbewertung von Empagliflozin, Verfahrensnr. 2016-03-01-D-214 [1]) und LEADER (Liraglutid, Rapid Report [2]) wider. Basierend auf den Ergebnisse dieser CVOTs wurden Liraglutid und Empagliflozin vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als Teil der zVT bestimmt [3].</p> <p><u>Hohe Relevanz der Studie SUSTAIN 6 erfordert Bewertung der Ergebnisse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung</u></p> <p>Aufgrund des doppelblinden RCT-Designs, der langen, ereignisgetriebenen Studiendauer von 104 Wochen (randomisierte Behandlungsphase), der Größe der Studienpopulation (insgesamt 3.297 randomisierte Patienten) und dem hohen kardiovaskulären Risiko der eingeschlossenen Patienten (manifeste kardiovaskuläre Erkrankung oder Risikofaktoren) sind die Ergebnisse der Studie von außerordentlicher Bedeutung für die klinische Versorgung und Ableitung des Zusatznutzens. Die Studie ist zwar Placebo-kontrolliert, aber die Patienten wurden in allen Studienarmen sowohl antidiabetisch als auch kardiovaskulär nach dem jeweiligen lokalen <i>Standard of Care</i> (SoC) behandelt. Diese Begleittherapie sollte dabei nach Ermessen des behandelnden Prüfarztes jederzeit angepasst werden, um die individuellen kardiovaskulären und antidiabetischen Zielwerte der Patienten bestmöglich zu erreichen und zu halten.</p> <p>Wie unter Punkt 2 dieser Stellungnahme näher erläutert wird, wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) diverse CVOTs mit vergleichbarem Studiendesign (insbesondere LEADER, Liraglutid, und EMPA-REG OUTCOME, Empagliflozin) in der Vergangenheit bereits vom G-BA in der frühen Nutzenbewertung zur Zusatznutzenableitung bzw. zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT, Rapid Report) ebenfalls berücksichtigt [1, 2].</p>	<p>Therapien wurden im Vergleich mehr Patienten in der Vergleichsgruppe als mit Semaglutid behandelt.</p> <p>In Anbetracht der vorgenommenen Anpassungen in der antidiabetischen Therapie im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 durch die zusätzliche Gabe von (weiteren) blutzuckersenkenden Medikamenten zur Sicherstellung einer patientenindividuellen optimalen glykämischen Kontrolle ist insgesamt davon auszugehen, dass die Patienten entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund der Tatsache, dass in der Studie Endpunkte zur kardiovaskulären Sicherheit in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten untersucht wurden, wird die SUSTAIN 6 Studie für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><u>Patientengruppe a1)</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studie SUSTAIN 6 stellt aus Sicht von Novo Nordisk eine relevante, valide und qualitativ hochwertige Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid dar und ihre Ergebnisse sollten dementsprechend im Rahmen der Nutzenbewertung gewürdigt und bewertet werden.</p> <p><u>Beträchtlicher Zusatznutzen von Semaglutid</u></p> <p>Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 zeigen für die Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulären (CV)-Risiko einen beträchtlichen Zusatznutzen von Semaglutid + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC.</p> <p>Dieser Zusatznutzen basiert primär auf einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten kardiovaskulären Risikoreduktion im primären Endpunkt MACE (<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>) (definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall; HR = 0,729; p = 0,0129) und dabei speziell auf der Vermeidung nicht tödlicher Schlaganfälle (HR = 0,608; p = 0,0421) durch Semaglutid. Positive Tendenzen in weiteren kardiovaskulären Endpunkten wie „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „transiente ischämische Attacke“ unterstützen diese Einschätzung. Eine Behandlung mit Semaglutid führt auch zu einer statistisch signifikanten Risikoreduktion für „koronare Revaskularisierungen“ (HR = 0,678; p = 0,0122) und auch „periphere Revaskularisierungen“ (RR = 0,35; p = 0,0341)</p> <p>Die kardiovaskuläre Risikoreduktion spiegelt sich auch in einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) durch Semaglutid wider (RR = 0,90; p = 0,0270). Im Rahmen von diversen Sensitivitätsanalysen zeigt sich immer noch ein Vorteil für Semaglutid bzgl. der SUE, wenn „Herzerkrankungen“ nicht</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bestimmt.</p> <p>Für diese Patientengruppe liegen keine Studien vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe a2)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bestimmt.</p> <p>Es liegt keine Studie vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid als Monotherapie bei dieser Patientengruppe geeignet gewesen wäre. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe b1)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), oder – Metformin und Empagliflozin, oder – Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist. <p>Für diese Patientengruppe liegen keine Studien vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe b2)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hinzugezählt werden (RR = 0,89; p = 0,0284). Dies gilt es bei der Zusatznutzenbewertung entsprechend zu berücksichtigen.</p> <p>Der Zusatznutzen von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC basiert außerdem nicht nur auf der Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse, sondern zeigt sich auch in der statistisch signifikanten Vermeidung neuer oder sich verschlechternder Nephropathien (HR = 0,609; p = 0,0022). Dies ist für die Diabetes-Therapie im klinischen Versorgungsalltag von hoher Bedeutung und somit als bedeutsamer patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Semaglutid zeigen sich ferner in den Morbiditätsendpunkten „Veränderung des HbA_{1c}“ (MD = -0,87; p < 0,0001) und „Veränderung des Gewichts“ (MD = -3,66; p < 0,0001). Ansonsten zeigt Semaglutid + SoC ein mit Placebo + SoC vergleichbares Sicherheitsprofil. Den signifikanten Vorteilen steht dabei ein potentieller Schaden im Endpunkt „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ (HR = 1,733; p = 0,0184) und in den gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen (UE) (RR = 1,45; p < 0,0001) gegenüber. Erstere beruhen auf einem signifikanten Nachteil in der Notwendigkeit einer Photokoagulation; Erblindungen traten nur sehr vereinzelt auf, wie auf S. 55 dieser Stellungnahme näher erläutert ist.</p> <p>Die für die Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen resultieren auch in einer erhöhten Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UE; sie führen allerdings nachweislich nicht zu einer Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten (gemessen mittels des Fragebogens SF-36 (36-Item Short Form (Version 2))).</p> <p>Fazit</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder – Metformin und Empagliflozin, oder – Metformin und Liraglutid², oder – Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist. <p>Es wurde die randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studie SUSTAIN 6 vorgelegt. In dieser Studie wurden Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 sowie mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht. Verglichen wurde die Gabe von Semaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren.</p> <p>Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Patienten gemäß den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden, und dementsprechend eine patientenindividuelle optimale glykämische Kontrolle sichergestellt wurde. Daher wird die Studie für diese Patientengruppe für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich im kombinierten kardiovaskulären Endpunkt „MACE“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle, der durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist.</p> <p>Bei den Endpunkten „retinale Photokoagulation“, „Therapieabbruch wegen UE“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ hingegen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid gegenüber der Kontrolle.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 belegen die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid zur Behandlung des T2DM. So wurde in der Studie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT festgestellt, die sich in einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen äußert. Demgegenüber stehen einzelne, mehrheitlich nicht-schwerwiegende UE als Schadenspotential, die aber in der Regel gut behandelbar sind.</p> <p>Entsprechend der § 5 Absatz 7 Nr. 2 AM-NutzenV liegt für Semaglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko damit insgesamt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.</p>	<p>Bei den übrigen Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Vor dem Hintergrund, dass die durchgeführte Therapieintensivierung insbesondere im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können, ist die Studie insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe abgeleitet.</p> <p><u>Patientengruppe c1)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Humaninsulin und Metformin, oder – nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist. <p>Für diese Patientengruppe liegen keine Studien vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe c2)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Humaninsulin und Metformin, oder – Humaninsulin und Empafliglozin², oder – Humaninsulin und Liraglutid², oder – Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.</p> <p>Es wurde die randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studie SUSTAIN 6 vorgelegt. In dieser Studie wurden Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 sowie mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht. Verglichen wurde die Gabe von Semaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren.</p> <p>Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Patienten gemäß den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden, und dementsprechend eine patientenindividuelle optimale glykämische Kontrolle sichergestellt wurde. Daher wird die Studie für diese Patientengruppe für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich im kombinierten kardiovaskulären Endpunkt „MACE“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle, der durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist.</p> <p>Bei den Endpunkten „retinale Photokoagulation“, „Therapieabbruch wegen UE“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ hingegen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid gegenüber der Kontrolle.</p> <p>Bei den übrigen Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vor dem Hintergrund, dass die durchgeführte Therapieintensivierung insbesondere im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können, ist die Studie insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe abgeleitet.</p> <p><u>Patientengruppe d1)</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin) <p>Für diese Patientengruppe liegen keine Studien vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe d2)</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin² oder Liraglutid²) <p>Es wurde die randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studie SUSTAIN 6 vorgelegt. In dieser Studie wurden Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 sowie mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht. Verglichen wurde die Gabe von Semaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren.</p> <p>Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Patienten gemäß den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Praxis behandelt wurden, und dementsprechend eine patientenindividuelle optimale glykämische Kontrolle sichergestellt wurde. Daher wird die Studie für diese Patientengruppe für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich im kombinierten kardiovaskulären Endpunkt „MACE“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle, der durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist.</p> <p>Bei den Endpunkten „retinale Photokoagulation“, „Therapieabbruch wegen UE“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ hingegen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid gegenüber der Kontrolle.</p> <p>Bei den übrigen Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass die durchgeführte Therapieintensivierung insbesondere im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können, ist die Studie insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe abgeleitet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Eignung der Studie SUSTAIN 6 für die Ableitung eines Zusatznutzens von Semaglutid</p> <p>Position des IQWiG</p> <p>Die Studie SUSTAIN 6 ist zur Herleitung eines Zusatznutzens von Semaglutid nicht geeignet.</p> <p>Hintergrund</p> <p>Da es sich bei der Studienpopulation von SUSTAIN 6 ausschließlich um T2DM-Patienten mit hohem CV-Risiko (mehrheitlich manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) handelt, erfolgte im Dossier die Auswertung der Studie als Vergleich von Semaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu <i>Standard of Care</i> (SoC) zur Behandlung sowohl des T2DM als auch der kardiovaskulären Risikofaktoren.</p> <p>a) Aus Sicht des IQWiG ist dieser Vergleich für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da er die durch den G-BA festgelegte zVT nach Teilanwendungsgebieten nicht abbildet. Allerdings schätzt das IQWiG selbst die Interpretierbarkeit einer solchen Auswertung als sehr fraglich ein.</p> <p>b) Außerdem kritisiert das IQWiG die nach seiner Auffassung unzureichende Umsetzung der nach Ermessen des Arztes individuell optimierten Standardtherapie (SoC) in der Studie.</p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>Novo Nordisk stimmt der Einschätzung des IQWiG aus den folgenden Gründen nicht zu.</p>	<p>In Anbetracht der vorgenommenen Anpassungen in der antidiabetischen Therapie im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 durch die zusätzliche Gabe von (weiteren) blutzuckersenkenden Medikamenten zur Sicherstellung einer patientenindividuellen optimalen glykämischen Kontrolle ist insgesamt davon auszugehen, dass die Patienten entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund der Tatsache, dass in der Studie Endpunkte zur kardiovaskulären Sicherheit in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten untersucht wurden, wird die SUSTAIN 6 Studie für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Die Studie SUSTAIN 6 erlaubt ausschließlich Aussagen zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid als Kombinationstherapie mit anderen Antidiabetika und jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Für alle anderen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, zum Beispiel Patienten mit einer antidiabetischen Monotherapie oder für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, liegen keine adäquaten Studien vor.</p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid auf Basis der Studie SUSTAIN 6 wird u.a. auf S. 70 ff. verwiesen.</p>

Zu a) Der Vergleich von Semaglutid + SoC vs. Placebo + SoC bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist für die frühe Nutzenbewertung geeignet.

Hohe Relevanz von CVOTs für die frühe Nutzenbewertung

Seit Beginn der frühen Nutzenbewertung fordert der G-BA Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit und Wirksamkeit neuer Antidiabetika.

Genau dieser Forderung kommt Novo Nordisk mit der Studie SUSTAIN 6 nach. Als erster pharmazeutischer Unternehmer legte Novo Nordisk die Ergebnisse einer kardiovaskulären Langzeitstudie bereits zur Zulassung vor und erfüllte somit auch die Forderung der FDA (U. S. *Food and Drug Administration*), ein zusätzliches, medikamenten-induziertes kardiovaskuläres Risiko von neuen Antidiabetika auszuschließen.

SUSTAIN 6 wurde in enger Abstimmung mit den Zulassungsbehörden EMA (*European Medicines Agency*) und FDA und unter Berücksichtigung der relevanten Guidelines als pivotale Studie geplant und durchgeführt [4, 5]. Dementsprechend weist das Studiendesign von SUSTAIN 6 insbesondere hinsichtlich der untersuchten kardiovaskulären Risikopopulation, der erhobenen kardiovaskulären Endpunkte sowie der durch den Arzt patientenindividuell optimierten Standardtherapie in allen Studienarmen eine hohe Ähnlichkeit mit anderen CVOTs im Anwendungsgebiet auf. Der G-BA hat alle bisher zur frühen Nutzenbewertung eingereichten CVOTs berücksichtigt und ihre Ergebnisse zur Nutzenbewertung herangezogen, was ihre Relevanz im Anwendungsgebiet T2DM unterstreicht. So wurde die CVOT EMPAREG-OUTCOME 2016 vom G-BA zur erneuten Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin herangezogen und auf Basis der Ergebnisse dieser Studie ein Zusatznutzen vergeben [1] sowie Empagliflozin als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bestimmt [3]. Auch die CVOTs zu Sitagliptin und Saxagliptin wurden für die Nutzenbewertung herangezogen [6, 7]. Darüber hinaus wurde die Studie LEADER mit Liraglutid (Victoza®) 2017 vom IQWiG im Rahmen eines Rapid Reports bewertet [2]. Auf Basis der Ergebnisse wurde Liraglutid als Bestandteil der zVT für Patienten mit T2DM und hohem

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kardiovaskulärem Risiko bestimmt [3] und aktuell in die Therapieempfehlungen des DMP (<i>Disease Management Program</i>) Diabetes mellitus Typ 2 mit aufgenommen [8, 9].</p> <p>Im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zu Semaglutid (Vorgang 2017-B-214) bemerkte der G-BA, dass „in bisherigen Verfahren [...] kardiovaskuläre Langzeitstudien mit ähnlichem Design unter Berücksichtigung der abgestuften Aussagesicherheit akzeptiert (Bsp. Empagliflozin, Beschluss vom 1. September 2016)“ wurden [10].</p> <p><i>Ableitung des Zusatznutzens gegenüber SoC ist möglich</i></p> <p>Die Vergleichstherapie für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch ihrer makrovaskulären Begleiterkrankungen, gemäß den entsprechenden nationalen Leitlinien (<i>Standard of Care (SoC)</i>). Die vom G-BA festgelegte zVT nach Therapiesituation ist in ihrer Gesamtheit vom SoC abgebildet. So erfolgte auch in den Studien LEADER und EMPA-REG OUTCOME ein Vergleich von Liraglutid bzw. Empagliflozin gegenüber SoC (+ Placebo). Weder im Rapid Report zu LEADER [2] noch in der Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin anhand der Studie EMPA-REG OUTCOME [1] ist eine getrennte Darstellung der Patientenpopulationen nach Therapiesituation gemäß der jeweiligen vom G-BA definierten zVT erfolgt, da dies in der speziellen Situation weder umsetzbar noch sinnvoll ist. Kardiovaskuläre Hochrisiko-Patienten sind im vorliegenden AWG eine relevante Teilpopulation, deren Therapie nicht in festgelegten Behandlungsregimen erfolgen darf, wie es für eine separate Bewertung nach Teilanwendungsgebieten gemäß zVT notwendig wäre. Im Gegenteil: Es ist eine individuelle Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren in Ergänzung zur Behandlung des T2DM nach individuellen Behandlungszielen angezeigt. Genau dies wird</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in den CVOTs, wie LEADER und EMPA-REG OUTCOME und eben auch SUSTAIN 6 umgesetzt.</p> <p>Die Studie SUSTAIN 6 sollte daher in ihrer Gesamtaussage zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten herangezogen werden, ohne eine Aufteilung des AWG vorzunehmen, um dem hier vorliegenden besonderen Therapiesetting gerecht zu werden.</p> <p>Zu b) <u>Sachgerechte Umsetzung des SoC in der Studie SUSTAIN 6</u></p> <p>In beiden Behandlungsgruppen der Studie SUSTAIN 6 bestand die Möglichkeit einer auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepassten Therapieoptimierung des SoC sowohl zur Behandlung des T2DM als auch der kardiovaskulären Risikofaktoren durch den behandelnden Prüfarzt. Während der Studie wurden die Prüfarzte zweimal mittels Newsletter an die anzustrebenden, patientenindividuell anzupassenden, Therapieziele erinnert. Wie im spezifischen Teil der vorliegenden Stellungnahme dargelegt, fand bei einem erheblichen Anteil der Patienten in beiden Studienarmen tatsächlich nachweislich eine Optimierung der Therapie statt. Novo Nordisk teilt die Kritik des IQWiG an einer unzureichenden Therapieoptimierung, die u. a. zu einem Ausschluss der Studie von der Nutzenbewertung führt, daher nicht.</p> <p>Wir sind vielmehr der Ansicht, dass die in der Studie tatsächlich erfolgte Optimierung der antidiabetischen Therapie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. die Versorgungsrealität der Behandlung von Patienten mit T2DM und hohem CV-Risiko widerspiegelt und 2. die effektive Senkung des HbA_{1c} sowie die leicht blutdrucksenkende Wirkung durch Semaglutid zeigt. 	<p>Gemäß Studienprotokoll sollten die Prüfarzte, die verblindet waren, die antidiabetische Medikation zur Erreichung einer optimalen glykämischen Kontrolle patientenindividuell nach den Vorgaben der Therapieempfehlungen anpassen. In diesem Zusammenhang wurden die Prüfarzte mehrfach an den unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse glykämischen Zielwert von 7,0% sowie die geltenden Therapieempfehlungen der ADA und EASD erinnert. Im Studienverlauf erhielten im Semaglutid-Arm 20,1% der Patienten eine zusätzliche antidiabetische Therapie, während der Anteil der Patienten im Vergleichsarm doppelt so hoch war (40,6%). Hiervon wurde im Semaglutid-Arm bei 9,4% der Patienten eine Insulintherapie initiiert oder angepasst, im Vergleichsarm dagegen bei 24,0%</p> <p>Bezogen auf die Therapieoptimierung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin erhielten 13 % der Patienten in den Semaglutid-Armen bzw. 24 % der Patienten in den Vergleichsarmen andere Antidiabetika als Insulin. Auch mit diesen blutzuckersenkenden Therapien wurden im Vergleich mehr Patienten in der Vergleichsgruppe als mit Semaglutid behandelt.</p> <p>In Anbetracht der vorgenommenen Anpassungen in der antidiabetischen Therapie im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 durch die zusätzliche Gabe von (weiteren) blutzuckersenkenden Medikamenten zur Sicherstellung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Aspekte sollten nicht als Limitationen der Studie gewertet werden, sondern spiegeln vielmehr die Versorgungswirklichkeit von kardiovaskulär vorerkrankten Patienten mit Typ 2 Diabetes wider und nicht die vom IQWiG vermutete systematische Unterversorgung dieser Patienten. Kardiovaskuläre Langzeitstudien wie SUSTAIN 6 leisten somit einen bedeutsamen versorgungsrelevanten Beitrag zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit für Hochrisikopatienten im AWG T2DM.</p> <p>Fazit</p> <p>Die Umsetzung des SoC in der Studie SUSTAIN 6 war, wie im spezifischen Teil der vorliegenden Stellungnahme dargelegt, sachgerecht. Die Ergebnisse der Studie lassen sich daher auf die Behandlung mit Semaglutid beziehen.</p> <p>Gesamtfazit</p> <p>Die Ergebnisse der doppelblinden randomisierten, kontrollierten, kardiovaskulären Langzeitstudie SUSTAIN 6 belegen einen beträchtlichen Zusatznutzen von Semaglutid zur Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. So wurde unter Semaglutid u. a. eine signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion (primärer Endpunkt MACE), insbesondere hinsichtlich nicht tödlicher Schlaganfälle erreicht.</p> <p>Der Vergleich von Semaglutid mit einer durch den behandelnden Arzt individuell an die Bedürfnisse des Patienten angepassten Therapie (SoC) entspricht der Versorgungsrealität in der Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei T2DM-Patienten. Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 sind daher zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet und zeigen valide einen beträchtlichen Zusatznutzen von Semaglutid.</p>	<p>einer patientenindividuellen optimalen glykämischen Kontrolle ist insgesamt davon auszugehen, dass die Patienten entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden.</p> <p>Die Studie weist Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. So unterschieden sich die HbA1c-Werte im Verlauf der Studie zwischen den Behandlungsarmen deutlich. Beispielsweise betrug zu Woche 16 der Unterschied der HbA1c-Werte zwischen dem Interventions- und den Vergleichsarmen ca. 1,2 % und zu Ende der Behandlungsphase nach 104 Wochen lag dieser Unterschied bei etwa 1 %. Der durchschnittliche HbA1c-Wert lag in den Vergleichsarmen durchweg im Bereich von circa 8 % oder höher, während er in den Semaglutid-Armen bei etwa 7,2 % bis 7,5 % lag. Dies legt die Vermutung nahe, dass die in der Studie durchgeführte Therapieintensivierung im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können. Zudem wurde das Therapieziel eines mittleren HbA1c-Werts von 7,0 %, sofern patientenindividuell adäquat, insbesondere im Vergleichsarm nicht erreicht.</p> <p>Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p> <p>In Anbetracht der vorgenommenen Anpassungen in der antidiabetischen Therapie im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 durch die zusätzliche Gabe von (weiteren) blutzuckersenkenden Medikamenten zur Sicherstellung einer patientenindividuellen optimalen glykämischen Kontrolle ist insgesamt davon auszugehen, dass die Patienten entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Novo Nordisk sieht sich in dieser Bewertung durch das Heranziehen der CVOT Studien EMPA-REG-Outcome zu Empagliflozin, TECOS zu Sitagliptin, SAVOR-TIMI zu Saxagliptin und der LEADER-Studie zu Liraglutid durch den G-BA in vorherigen Bewertungsverfahren bestätigt. Eine vergleichbare Bewertung von Semaglutid insbesondere zu Empagliflozin erscheint wegen der Vielzahl der Parallelen auch angemessen.</p>	<p>Praxis behandelt wurden. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund der Tatsache, dass in der Studie Endpunkte zur kardiovaskulären Sicherheit in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten untersucht wurden, wird die SUSTAIN 6 Studie für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 56	<p>Zitate aus der Nutzenbewertung</p> <p>„Untertherapierung Kontrollgruppe</p> <p><i>Zu Studienbeginn sollte die Insulindosis bei Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert von $\leq 8,0$ % in allen Studienarmen um 20 % reduziert werden und während der ersten 12 Wochen nicht erhöht werden. Somit waren diese Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarmen – trotz gemäß Einschlusskriterien unzureichender Blutzuckerkontrolle – während der ersten 12 Wochen der Studie systematisch untertherapiert.“</i></p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>a) <u>Rationale für die Reduktion der Insulindosis bis Woche 12</u></p> <p>Bei der vom IQWiG kritisierten Reduktion der Insulindosis bis Woche 12, also während der Semaglutid-Titrationsphase, handelt es sich um eine dem verblindeten Studiendesign geschuldeten Vorsichtsmaßnahme. Patienten, die bereits zu Baseline einen HbA_{1c}-Wert < 8 % aufwiesen, sollten demnach keinem potenziell erhöhtem Hypoglykämie-Risiko durch Hinzufügen von Semaglutid zur bestehenden Insulintherapie ausgesetzt werden. Eine solche</p>	<p>Die Insulindosis sollte laut Studienprotokoll bei einem HbA_{1c}-Wert $\leq 8,0$ % zu Studienbeginn um 20 % reduziert werden und sollte während der ersten 12 Wochen nicht erhöht werden. Dies betraf 17 % der Patienten im Semaglutid-Arm bzw. 19 % der Patienten im Vergleichsarm. Bei den Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert über 8,0 % aufwiesen, war eine Dosisreduktion des Insulins erlaubt, falls eine Zunahme an Hypoglykämien beobachtet wurde.</p> <p>Um die glykämischen Zielwerte (wie in den <i>Standards of Medical Care in Diabetes</i>³³ spezifiziert oder gemäß der lokalen klinischen Praxis) einzuhalten, durfte die sonstige antidiabetische Begleitmedikation nach Ermessen des Arztes angepasst werden. Zur Begleittherapie durften weitere Antidiabetika hinzugefügt werden, sofern es als notwendig angesehen wurde. Allerdings sollten GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und Pramlintid vermieden werden. Zur Sicherstellung einer optimalen glykämischen Kontrolle bei allen Patienten erfolgte im Juni 2013 und im Dezember 2014 eine Informationsmitteilung an alle Studienzentren durch einen Newsletter, in dem ein glykämischer Zielwert von 7,0 % (unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse) spezifiziert</p>

³³ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2012. Diabetes Care 2012; 35(Suppl 1): S11-S63

<p>Reduktion der bestehenden Insulindosis wird für die meisten Antidiabetika, einschließlich der GLP-1 Rezeptor-Agonisten empfohlen und sollte auch laut Fachinformation von Ozempic® in Erwägung gezogen werden [11] :</p> <p><i>„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 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Hypoglykämie</i></p> <p><i>„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).“</i></p> <p>Um die Verblindung der Patienten und des Studienpersonals während der Titrationsphase sicherzustellen, erfolgte die für Semaglutid empfohlene Dosisreduktion gemäß Studienbericht SUSTAIN 6 auch im Placebo-Arm:</p> <p><i>“Insulin treated subjects</i></p> <p><i>For subjects treated with insulin and who had HbA_{1c} >8.0 % at screening, reductions in insulin doses were allowed in case of increased episodes of hypoglycaemia.</i></p>	<p>war, bzw. in dem auf die Therapieempfehlungen gemäß der ADA³⁴ und der EASD³⁵ verwiesen wurde. Falls der HbA_{1c}-Wert nach 3 Monaten immer noch über 7,0 % lag, sollte eine Intensivierung der Therapie erfolgen³⁶. Zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren sollte gemäß den Studienunterlagen eine adäquate Therapie eingesetzt werden, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und Lipidsenker, die sich an aktuellen Zielwerten orientieren.</p> <p>Im Studienverlauf erhielten im Semaglutid-Arm 20,1% der Patienten eine zusätzliche antidiabetische Therapie, während der Anteil der Patienten im Vergleichsarm doppelt so hoch war (40,6%). Hiervon wurde im Semaglutid-Arm bei 9,4% der Patienten eine Insulintherapie initiiert oder angepasst, im Vergleichsarm dagegen bei 24,0%</p> <p>Bezogen auf die Therapieoptimierung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin erhielten 13 % der Patienten in den Semaglutid-Armen bzw. 24 % der Patienten in den Vergleichsarmen andere Antidiabetika als Insulin. Auch mit diesen blutzuckersenkenden Therapien wurden im Vergleich mehr Patienten in der Vergleichsgruppe als mit Semaglutid behandelt.</p> <p>Die Studie weist Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. So unterschieden sich die HbA_{1c}-Werte im Verlauf der Studie zwischen den Behandlungsarmen deutlich. Beispielsweise betrug zu Woche 16 der Unterschied der HbA_{1c}-Werte zwischen dem Interventions- und den Vergleichsarmen ca. 1,2 % und zu Ende der Behandlungsphase nach 104 Wochen lag dieser Unterschied bei etwa 1 %. Der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert lag in den Vergleichsarmen durchweg im Bereich von circa 8 % oder</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

³⁴ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2013. Diabetes Care 2013; 36(Suppl 1): S11-S66

³⁵ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012; 55(6): 1577-1596

³⁶ Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(19): 1834-1844

<p><i>Subjects treated with insulin and who had HbA_{1c} ≤8.0 % at screening were to have the insulin dose reduced by 20% at start of trial product to limit the potential risk of episodes of hypoglycaemia induced by the combined therapy of insulin and semaglutide. [...]</i></p> <p><i>Increasing the dose of insulin was to be avoided during the first 12 weeks after randomisation until steady state concentration of semaglutide was achieved, unless required to control acute hyperglycaemia or to prevent acute diabetic complications.”</i></p> <p>Ab Woche 12, also nach Erreichen der Semaglutid-Erhaltungsdosis, durfte und sollte die Insulindosis ohne Einschränkung individuell angepasst werden, sofern notwendig.</p> <p>b) <u>Senkung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 12</u></p> <p>Die in der Studie beobachteten und im Dossier dargestellten mittleren HbA_{1c}-Verläufe zeigen, dass gerade zu Beginn der Studie in <u>beiden</u> Behandlungsgruppen eine Optimierung der antidiabetischen Therapie stattfand.</p> <p>So erfolgte ausgehend von einem mittleren HbA_{1c}-Wert von 8,7 % in beiden Behandlungsgruppen zu Baseline, bis Woche 8 im Semaglutid-Arm eine Reduktion um 1,2 %-Punkte auf 7,5 % und im Placebo-Arm eine Reduktion um 0,3 %-Punkte auf 8,4 %.</p> <p>Ab Woche 8 bis zum Ende der Studie blieb der HbA_{1c}-Wert in der Kontrollgruppe mit leichter Schwankung nahezu konstant (um 0,1 %-Punkte auf 8,3 % bis Woche 104), obwohl eine Erhöhung der Insulindosis ab Woche 12 uneingeschränkt erlaubt war und die Ärzte dazu aufgefordert waren, die Therapie der Patienten bei Bedarf während des Studienverlaufs anzupassen, um die individuellen Therapieziele zu erreichen. Es ist also zu erwarten, dass die laut IQWiG unter Placebo und reduzierter Insulin-Dosis untertherapierten Patienten spätestens nach Woche 12 wieder eine höhere Dosis erhalten hätten, sofern dies notwendig gewesen wäre, doch dies lässt sich nicht an den HbA_{1c}-Werten im Verlauf ablesen.</p>	<p>höher, während er in den Semaglutid-Armen bei etwa 7,2 % bis 7,5 % lag. Dies legt die Vermutung nahe, dass die in der Studie durchgeführte Therapieintensivierung im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können. Zudem wurde das Therapieziel eines mittleren HbA_{1c}-Werts von 7,0 %, sofern patientenindividuell adäquat, insbesondere im Vergleichsarm nicht erreicht.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>Dieser Verlauf deutet hingegen darauf hin, dass die im Vergleich zu Semaglutid geringere Senkung des HbA_{1c}-Wertes im Kontrollarm keine Folge der Insulin-Dosisreduktion während der ersten 12 Wochen ist. Vielmehr spiegelt aus Sicht von Novo Nordisk die tatsächlich erfolgte Senkung des HbA_{1c}-Wertes die extrem effektive blutzuckersenkende Wirkung von Semaglutid im Vergleich zu Placebo wider. Gleichzeitig wird die Versorgungsrealität der Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko abgebildet, deren antidiabetische Therapieziele individuell festzulegen sind und daher auch höher, als regulär empfohlen, sein können.</p> <p>Fazit:</p> <p>In den ersten 12 Wochen war durchaus eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes in beiden Therapiearmen zu beobachten, wobei zu beachten ist, dass Semaglutid im Gegensatz zu den Standardpräparaten eine sehr starke und langwirksame Senkung zur Folge hat. Die Kritik des IQWiG an einer „systematischen Untertherapie“ in der Kontrollgruppe ist daher aus Sicht von Novo Nordisk nicht gerechtfertigt. Dementsprechend müssen die wichtigen Ergebnisse von SUSTAIN 6 im Rahmen der frühen Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.</p>	
S. 56	<p>Zitat aus der Nutzenbewertung</p> <p><i>„Gemäß Angaben in der Publikation zur Studie waren die Studienärzte angehalten, einen (patientenindividuellen) HbA_{1c}-Wert von 7,0 % anzustreben, bzw. die Therapie entsprechend der Empfehlungen von ADA [34] und der EASD [35] anzupassen [16].</i></p> <p><i>Zur Erreichung der HbA_{1c}-Zielwerte konnte die Therapie im Studienverlauf jederzeit adjustiert werden (auch unter Hinzunahme von zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimitteln). Lediglich für</i></p>	<p>Die Insulindosis sollte laut Studienprotokoll bei einem HbA_{1c}-Wert ≤ 8,0 % zu Studienbeginn um 20 % reduziert werden und sollte während der ersten 12 Wochen nicht erhöht werden. Dies betraf 17 % der Patienten im Semaglutid-Arm bzw. 19 % der Patienten im Vergleichsarm. Bei den Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert über 8,0 % aufwiesen, war eine Dosisreduktion des Insulins erlaubt, falls eine Zunahme an Hypoglykämien beobachtet wurde.</p> <p>Um die glykämischen Zielwerte (wie in den <i>Standards of Medical Care in Diabetes</i>³⁷ spezifiziert oder gemäß der lokalen klinischen</p>

³⁷ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2012. Diabetes Care 2012; 35(Suppl 1): S11-S63

die Insulindosis galten während der ersten 12 Wochen die oben beschriebenen Einschränkungen.

Aus den Angaben zum HbA_{1c}-Verlauf sowie zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Nüchternplasmaglukose (FPG) über 180 mg/dl lässt sich jedoch ableiten, dass die Vorgaben des Studienprotokolls zur Anpassung der antidiabetischen Therapie in der Studie – insbesondere in den Vergleichsarmen – im Studienverlauf nicht umgesetzt wurden. Dies wird gestützt durch die Angaben zur Eskalation der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf.“

Position von Novo Nordisk

a) Eine Anpassung der antidiabetischen Therapie erfolgte in beiden Studienarmen

Die Hochrisiko-Patienten in SUSTAIN 6 sollten gemäß ihrer individuellen Therapieziele eine optimierte antidiabetische und kardiovaskuläre Therapie erhalten, die im Studienverlauf angepasst werden durfte. Da die Patienten aufgrund ihrer langen Erkrankungszeit bereits vor Einschluss in die Studie medikamentös therapiert worden sind und dennoch ihre Therapieziele nicht erreicht haben, ist davon auszugehen, dass patientenindividuell, unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und individuellen Risiken, eine weitere Eskalation der bestehenden Therapie nicht möglich oder notwendig war.

Novo Nordisk hat *post-hoc* für diese Stellungnahme ergänzend zum Dossier eine Analyse vorgenommen, die untersucht, wie viele Patienten mit Baseline-HbA_{1c} > 8 % im Vergleich zu ihrer Therapie zu Baseline im Studienverlauf entweder ein oder mehrere weitere

Praxis) einzuhalten, durfte die sonstige antidiabetische Begleitmedikation nach Ermessen des Arztes angepasst werden. Zur Begleittherapie durften weitere Antidiabetika hinzugefügt werden, sofern es als notwendig angesehen wurde. Allerdings sollten GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und Pramlintid vermieden werden. Zur Sicherstellung einer optimalen glykämischen Kontrolle bei allen Patienten erfolgte im Juni 2013 und im Dezember 2014 eine Informationsmitteilung an alle Studienzentren durch einen Newsletter, in dem ein glykämischer Zielwert von 7,0 % (unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse) spezifiziert war, bzw. in dem auf die Therapieempfehlungen gemäß der ADA³⁸ und der EASD³⁹ verwiesen wurde. Falls der HbA_{1c}-Wert nach 3 Monaten immer noch über 7,0 % lag, sollte eine Intensivierung der Therapie erfolgen⁴⁰. Zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren sollte gemäß den Studienunterlagen eine adäquate Therapie der eingesetzt werden, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und Lipidsenker, die sich an aktuellen Zielwerten orientieren.

Zu Studienbeginn erhielten nahezu alle Patienten (98 %) eine antidiabetische Therapie. Davon wurden ca. 58 % der Patienten mit Insulin (ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD)) behandelt und etwa 84 % mit anderen blutzuckersenkenden Medikamenten. Metformin erhielten etwa 73 % der Patienten und mit Sulfonylharnstoff wurden mehr als 40 % der Patienten behandelt. Der durchschnittliche systolische Blutdruck betrug zu Studienbeginn etwa 136 mmHg. Fast alle Patienten (etwa 98 %) erhielten daher eine kardiovaskuläre Begleitbehandlung. Etwa 93 % der Patienten

³⁸ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2013. Diabetes Care 2013; 36(Suppl 1): S11-S66

³⁹ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012; 55(6): 1577-1596

⁴⁰ Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(19): 1834-1844

Arzneimittel (AM) erhielten oder die Anzahl ihrer Arzneimittel reduzierten. Diese Analyse beruht ausschließlich auf der Anzahl der ATC-Klassen [12] und berücksichtigt keine anderen Anpassungen, wie beispielsweise Dosisänderungen oder den Austausch von Arzneimitteln.

Analyse: Anteil der Patienten mit Baseline-HbA_{1c} > 8 % und veränderter Anzahl antidiabetischer Begleitmedikamente im Studienverlauf

In Abbildung 1 ist der Anteil der Patienten, mit Ausgangs-HbA_{1c} > 8% mit entweder zusätzlichen oder weniger antidiabetischen Arzneimittel (AM) im Vergleich zu Baseline, gruppiert nach Anzahl der ATC-Klassen [12], dargestellt. Die grüne Linie gibt den Anteil der Patienten mit *gleichbleibender* Anzahl an ATC-Klassen seit Baseline an.

Die Analyse zeigt, dass bei den Patienten mit Baseline HbA_{1c} > 8 % in beiden Behandlungsgruppen über den gesamten Studienverlauf hinweg bei etwa 35 % der Patienten im Semaglutid-Arm und 50 % der Patienten im Kontrollarm die Anzahl der zusätzlichen antidiabetischen AM verändert, d. h. entweder erhöht oder reduziert, wurde. Sowohl die Gabe zusätzlicher AM als auch das Absetzen eines oder mehrerer AM stellt somit zweifellos eine Optimierung der Therapie dar. Dabei wurde die Therapie der Patienten im Placebo-Arm erwartungsgemäß häufiger hinsichtlich der Anzahl der antidiabetischen Medikamente angepasst als die der Semaglutid-Patienten.

Hierin *nicht* enthalten ist der Anteil der Patienten, bei denen ein AM gegen ein anderes ausgetauscht wurde (gleichbleibende Anzahl der ATC-Klassen) sowie Patienten, bei denen eine Dosisanpassung bestehender antidiabetischer AM stattfand. Der tatsächliche Anteil der Patienten, bei denen eine Intensivierung bzw. Optimierung der antidiabetischen Begleitmedikation stattfand, ist daher in der vorliegenden Analyse höchstwahrscheinlich stark unterschätzt.

erhielten Antihypertensiva und jeweils 76 % nahmen lipidsenkende Medikamente oder antithrombotische Medikamente.

Bezogen auf die Dauer und Größe ist die SUSTAIN 6 Studie mit etwa 2,1 Jahre und 3297 eingeschlossenen Patienten deutliche kürzer und kleiner als z. B. die kardiovaskulären Endpunktstudien EMPAR-REG und LEADER (jeweils ca. 4,6 Jahre und eingeschlossene 7028 Patienten bzw. ca. 3,7 Jahre und 9340 eingeschlossene Patienten).

Gemäß Studienprotokoll sollten die Prüfer, die verblindet waren, die antidiabetische Medikation zur Erreichung einer optimalen glykämischen Kontrolle patientenindividuell nach den Vorgaben der Therapieempfehlungen anpassen. In diesem Zusammenhang wurden die Prüfer mehrfach an den unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse glykämischen Zielwert von 7,0% sowie die geltenden Therapieempfehlungen der ADA und EASD erinnert. Im Studienverlauf erhielten im Semaglutid-Arm 20,1% der Patienten eine zusätzliche antidiabetische Therapie, während der Anteil der Patienten im Vergleichsarm doppelt so hoch war (40,6%). Hiervon wurde im Semaglutid-Arm bei 9,4% der Patienten eine Insulintherapie initiiert oder angepasst, im Vergleichsarm dagegen bei 24,0%

Bezogen auf die Therapieoptimierung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin erhielten 13 % der Patienten in den Semaglutid-Armen bzw. 24 % der Patienten in den Vergleichsarmen andere Antidiabetika als Insulin. Auch mit diesen blutzuckersenkenden Therapien wurden im Vergleich mehr Patienten in der Vergleichsgruppe als mit Semaglutid behandelt.

Die Studie weist Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. So unterschieden sich die HbA_{1c}-Werte im Verlauf der Studie zwischen den Behandlungsarmen deutlich. Beispielsweise betrug zu Woche 16 der Unterschied der HbA_{1c}-Werte zwischen dem Interventions- und den Vergleichsarmen ca. 1,2 % und zu Ende der Behandlungsphase nach 104 Wochen lag

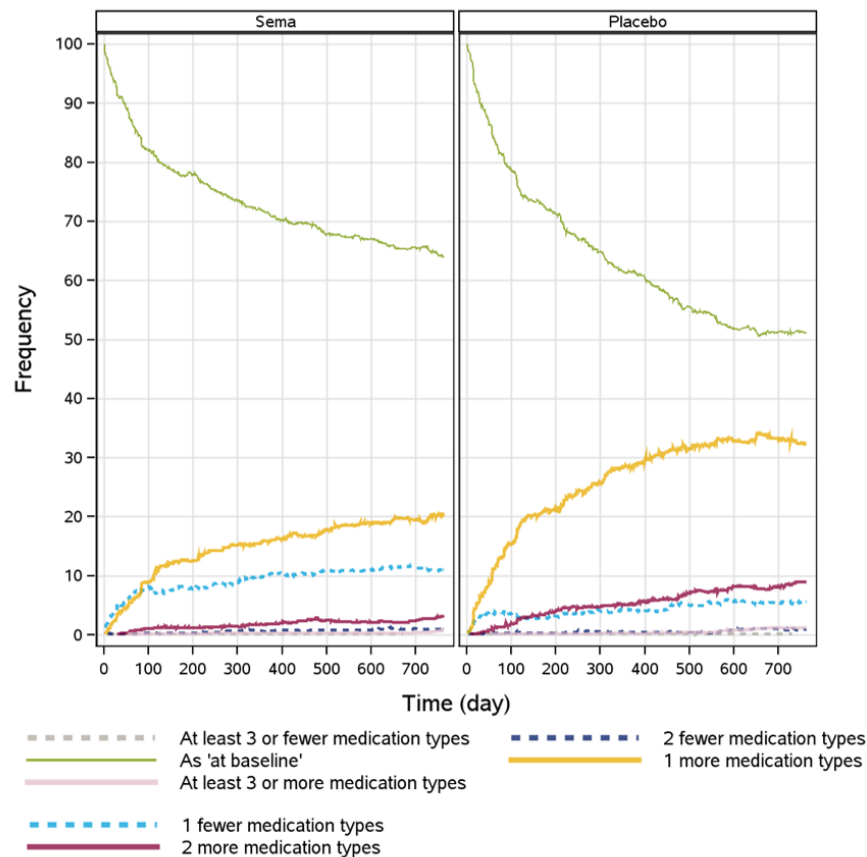


Abbildung 1: Veränderung antidiabetischer Begleitmedikation nach ATC-Codes für Patienten mit Baseline-HbA_{1c} > 8 % (SUSTAIN 6, FAS; in-Trial)

b) Die tatsächlich erfolgte Optimierung der antidiabetischen Therapie in SUSTAIN 6 entspricht der Versorgungsrealität

dieser Unterschied bei etwa 1 %. Der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert lag in den Vergleichsarmen durchweg im Bereich von circa 8 % oder höher, während er in den Semaglutid-Armen bei etwa 7,2 % bis 7,5 % lag. Dies legt die Vermutung nahe, dass die in der Studie durchgeführte Therapieintensivierung im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können. Zudem wurde das Therapieziel eines mittleren HbA_{1c}-Werts von 7,0 %, sofern patientenindividuell adäquat, insbesondere im Vergleichsarm nicht erreicht.

Für die Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer Studie sind nicht die Daten aus der Versorgungsrealität maßgeblich, sondern die Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demnach muss die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nach dem allgemein

Wie das IQWiG in seiner Bewertung richtig anmerkt, wurden die Prüfarzte im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 zweimal per Newsletter an folgende anzustrebende Therapieziele erinnert:

- $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ (patientenindividuell)
- Bei $HbA_{1c} > 7,0\%$: Erneute HbA_{1c} -Messung nach 3 Monaten; falls der HbA_{1c} immer noch bei $> 7,0\%$ lag, sollte die Therapie, sofern angemessen, intensiviert werden,

Im Rahmen der SUSTAIN 6 Studie wurden die Prüfarzte wiederholt dazu aufgefordert, die Therapieziele einzuhalten bzw. anzustreben. Die Ergebnisse dieser Studie bilden gerade deswegen den Versorgungsalltag einer Hochrisiko-Patientenpopulation im hohen Maße ab. Zur Abbildung der Versorgungsrealität gehörte eben auch, dass Therapieziele nicht strikt und ohne Rücksicht auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten durchgesetzt wurden. Im Gegenteil: Gemäß der Leitlinien der *American Diabetes Association* (ADA) und des Positionspapiers der ADA und der *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), sollen ausdrücklich die individuellen Bedürfnisse des Patienten bei der Festlegung von individuellen Zielwerten berücksichtigt werden [13, 14].

Auch laut deutscher Nationaler Versorgungsleitlinie (NVL) „Therapie des Typ-2 Diabetes“ sollen bei der Wahl des individuellen HbA_{1c} -Therapieziels die Patienten mit einbezogen werden (*Empowerment*) und u. a. Alter und Komorbiditäten sowie Nutzen (Risikoreduktion diabetischer Folgeerkrankungen) und Schaden (z. B. Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme) des jeweiligen Wirkstoffs berücksichtigt werden [15].

Die Population der Studie SUSTAIN 6 umfasste ausschließlich Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. So waren die Patienten mehrheitlich ≥ 50 Jahre alt und wiesen klinisch bewiesene kardiovaskuläre Erkrankung (u. a. Myokardinfarkt, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke in der Vergangenheit) auf. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer des T2DM lag zu Studienbeginn

anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

bereits bei etwa 14 Jahren. Nahezu alle Patienten wurden zu Studienbeginn antidiabetisch behandelt, 58 % bekamen bereits Insulin. Gemäß NVL benötigten die eingeschlossenen Patienten daher eine ihren speziellen Bedürfnissen entsprechende Therapie [15]. Gemeinsam mit dem Patienten sollen individualisierte Therapieziele für den HbA_{1c} vereinbart werden.

Die Einschätzung des IQWiG, dass keine ausreichende Umsetzung der Vorgaben im Studienprotokoll erfolgte, impliziert, dass die Prüfärzte der Studie SUSTAIN 6 trotz mehrfacher Erinnerung keine ausreichende Anpassung der antidiabetischen Therapie vorgenommen haben. Dem stimmt Novo Nordisk nicht zu.

Wir sind vielmehr der Ansicht, dass die in der Studie tatsächlich erfolgte Optimierung der antidiabetischen Therapie

- 1. die Versorgungsrealität der Behandlung von Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko widerspiegelt und**
- 2. die effektive Senkung des HbA_{1c} durch Semaglutid zeigt.**

Diese Aspekte sollten nicht als Limitationen der Studie gewertet werden, sondern spiegeln vielmehr die Versorgungswirklichkeit von kardiovaskulär vorerkrankten Patienten mit Typ 2 Diabetes wider und nicht die vom IQWiG vermutete systematische Unterversorgung dieser Patienten. Kardiovaskuläre Langzeitstudien wie SUSTAIN 6 leisten somit einen bedeutsamen versorgungsrelevanten Beitrag zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit für Hochrisikopatienten im AWG T2DM.

c) Vergleichbare HbA_{1c}-Verläufe in anderen CVOTs, deren Ergebnisse vom G-BA ausdrücklich für die frühe Nutzenbewertung berücksichtigt wurden

Wie oben bereits beschrieben, wurden sowohl die CVOT EMPA-REG OUTCOME als auch LEADER vom G-BA für die frühe Nutzenbewertung bzw. für die zVT-Festlegung akzeptiert. Aufgrund

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid als Monotherapie oder in Kombination zu anderen Antidiabetika zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und Bewegung wurde die Studie SUSTAIN 6 vorgelegt. In diese Studie wurden ausschließlich Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert $\geq 7,0$ % und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ab einem Alter von

der besonderen Anforderungen an das Studiendesign und die Therapie dieser speziellen Patientenpopulation, wurden bei den beiden Studien ähnliche Unterschiede in den HbA_{1c}-Werten im Studienverlauf festgestellt.

Tabelle 1: Mittlere HbA_{1c}-Werte in anderen CVOTs im AWG T2DM gemäß der jeweiligen IQWiG-Bewertungen

Studie	SUSTAIN 6 (Semaglutid)	EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin)	LEADER (Liraglutid)
Unterschied HbA _{1c} (Interventions-/SoC vs. Plc/SoC-Arm)	zeitweise 1,0 % und höher	zeitweise 0,5 % und höher	zeitweise 0,75 % und höher
Mittlerer HbA_{1c}-Wert im Studienverlauf			
Intervention	7,25 % und höher	7,5 % und höher	7,25 % und höher
Placebo (Plc) + SoC	8,0 % und höher	8,0 % und höher	8,0 % und höher
Quelle: [2, 16, 17]; SoC: Standard of Care			

Analog zur vorliegenden Bewertung von SUSTAIN 6 wurden Unterschiede im mittleren HbA_{1c}-Wert zwischen Interventions- und Vergleichsarm vom IQWiG bereits bei der Bewertung der CVOTs EMPA-REG OUTCOME und LEADER kritisiert (Tabelle 1). Die Ergebnisse dieser CVOT-Studien wurden vom G-BA dennoch berücksichtigt und waren ausschlaggebend für die Ableitung des Zusatznutzens von Empagliflozin [1] sowie die Festlegung von Liraglutid und Empagliflozin als Teil der zVT [3] bzw. für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung.

Fazit:

In beiden Behandlungsgruppen erfolgte eine Anpassung der antidiabetischen Therapie während der Studie. Das Ausmaß der tatsächlich erfolgten Optimierung spiegelt aus Sicht von Novo Nordisk

50 Jahren bzw. mit einem hohen Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung ab einem Alter von 60 Jahren eingeschlossen. Bei etwa 83 % aller Patienten in der Studie bestand eine nachgewiesene manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei den übrigen 17 % der Patienten ein Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung. Vor diesem Hintergrund können nur Aussagen für Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung getroffen werden. Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (*Patientengruppen a1, b1, c1 und d1*) liegen keine Studien vor.

Ziel der Studie war der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit von Semaglutid gemessen mittels des kombinierten Endpunkts MACE: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall. In der Kategorie Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden. Im Endpunkt MACE zeigte sich ein statistischer signifikanter Vorteil von Semaglutid gegenüber der Vergleichsgruppe, der insbesondere durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist. Im Gegensatz dazu zeigte sich im Endpunkt retinale Photokoagulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle. Auch bei den Endpunkten Therapieabbruch wegen UE, sowie bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm. Bei den anderen Endpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie überwiegt der Vorteil von Semaglutid im Endpunkt MACE inklusive der Ergebnisse bei den nicht tödlichen Schlaganfällen die Ergebnisse zuungunsten von Semaglutid bei der retinalen Photokoagulation und den unerwünschten Ereignissen. Der Zusatznutzen wird in Abwägung der Vor- und Nachteile als gering eingeschätzt.

	<ol style="list-style-type: none"> 1. die sehr effektive und dauerhafte Senkung des Blutzuckers durch Semaglutid bei gleichzeitig geringem Hyperglykämie-Risiko und 2. die Versorgungsrealität der Behandlung von Patienten mit T2DM und hohem CV-Risiko wider. <p>SUSTAIN 6 ist ebenso wie die CVOT Studien LEADER und EMPA-REG OUTCOME dafür geeignet, die Wirksamkeit und Sicherheit von Semaglutid in Kombination mit SoC in der Langzeittherapie von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko sowie dessen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu <i>Standard of Care</i> (und somit auch der zVT des G-BA) nachzuweisen.</p>	<p>Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p>
S. 64	<p>Zitate aus der Nutzenbewertung</p> <p><i>„Zusammenfassend legt der hohe Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf über dem systolischen Schwellenwert von 140 mmHg lagen, nahe, dass die medikamentösen Anpassungsmöglichkeiten zur Senkung des systolischen Blutdrucks nicht ausgeschöpft wurden, um eine ausreichende Kontrolle der kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren sicherzustellen. Auch war die Senkung des systolischen Blutdrucks in der Interventionsgruppe durchweg stärker als in der Kontrollgruppe.“</i></p> <p>Position von Novo Nordisk:</p> <p>Wie bereits erläutert, sollten Hochrisiko-Patienten in SUSTAIN 6 gemäß ihrer individuellen Therapieziele eine optimierte antidiabetische und kardiovaskuläre Therapie erhalten, die im Studienverlauf angepasst werden durfte. Da die Patienten aufgrund ihrer langen Erkrankungszeit bereits vor Einschluss in die Studie medikamentös therapiert worden sind und dennoch ihre Therapieziele nicht erreicht haben, war nicht immer – unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und individuellen Risiken –</p>	<p>Der durchschnittliche systolische Blutdruck betrug zu Studienbeginn etwa 136 mmHg. Fast alle Patienten (etwa 98 %) erhielten daher eine kardiovaskuläre Begleitbehandlung. Etwa 93 % der Patienten erhielten Antihypertensiva und jeweils 76 % nahmen lipidsenkende Medikamente oder antithrombotische Medikamente.</p> <p>Zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren sollte gemäß den Studienunterlagen eine adäquate Therapie der eingesetzt werden, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und Lipidsenker, die sich an aktuellen Zielwerten orientieren.</p> <p>Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Patienten gemäß den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden, und dementsprechend eine patientenindividuelle optimale glykämische Kontrolle sichergestellt wurde. Daher wird die Studie für die entsprechenden Patientengruppen für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

eine weitere Eskalation der bestehenden Therapie möglich oder notwendig.

Novo Nordisk hat *post-hoc* für diese Stellungnahme ergänzend zum Dossier eine Analyse vorgenommen, die untersucht, wie viele Patienten im Vergleich zu ihrer Therapie zu Baseline im Studienverlauf entweder ein oder mehrere weitere Arzneimittel (AM) erhielten oder die Anzahl ihrer Arzneimittel reduzierten. Analysiert wurden die Patienten, deren systolischer Blutdruck zu Baseline über dem schwellenwert von 140 mmHg lag. Diese Analyse beruht ausschließlich auf der Anzahl der ATC-Klassen [18] und berücksichtigt keine anderen Anpassungen, wie beispielsweise Dosisänderungen oder der Austausch von Arzneimitteln.

Analyse: Anteil der Patienten mit systolischem Blutdruck > 140 mmHg zu Baseline und veränderter Anzahl kardiovaskulärer Begleitmedikamente im Studienverlauf

a) Eine Anpassung der kardiovaskulären Therapie erfolgte in beiden Studienarmen

In Abbildung 2 ist der Anteil der Patienten mit systolischem Blutdruck > 140 mmHg zu Baseline und entweder zusätzlichen oder weniger kardiovaskulären Arzneimittel (AM) im Vergleich zu Baseline, gruppiert nach Anzahl der ATC-Klassen [18], dargestellt. Kardiovaskuläre AM umfassten antithrombotische, antihypertensive und lipidsenkende AM sowie Diuretika. Die grüne Linie gibt den Anteil der Patienten mit relativ zu Baseline *gleichbleibender* Anzahl an ATC-Klassen an.

Die Analyse zeigt, dass bei den Patienten mit systolischem Blutdruck > 140 mmHg zu Baseline in beiden Behandlungsgruppen über den gesamten Studienverlauf hinweg bei etwa 45 % der Patienten im Semaglutid-Arm und 45 % der Patienten im Kontrollarm die Anzahl der zusätzlichen kardiovaskulären AM verändert, d. h. entweder erhöht oder reduziert, wurde. Sowohl die Gabe zusätzlicher AM als auch das

Absetzen eines oder mehrerer AM stellt zweifellos eine Optimierung der Therapie dar.

Hierin *nicht* enthalten ist der Anteil der Patienten, bei denen ein AM gegen ein anderes ausgetauscht wurde (gleichbleibende Anzahl der ATC-Klassen) sowie Patienten, bei denen eine Dosisanpassung bestehender antidiabetischer AM stattfand. Der tatsächliche Anteil der Patienten, bei denen eine Intensivierung bzw. Optimierung der kardiovaskulären Begleitmedikation stattfand, ist daher in der vorliegenden Analyse höchstwahrscheinlich stark unterschätzt.

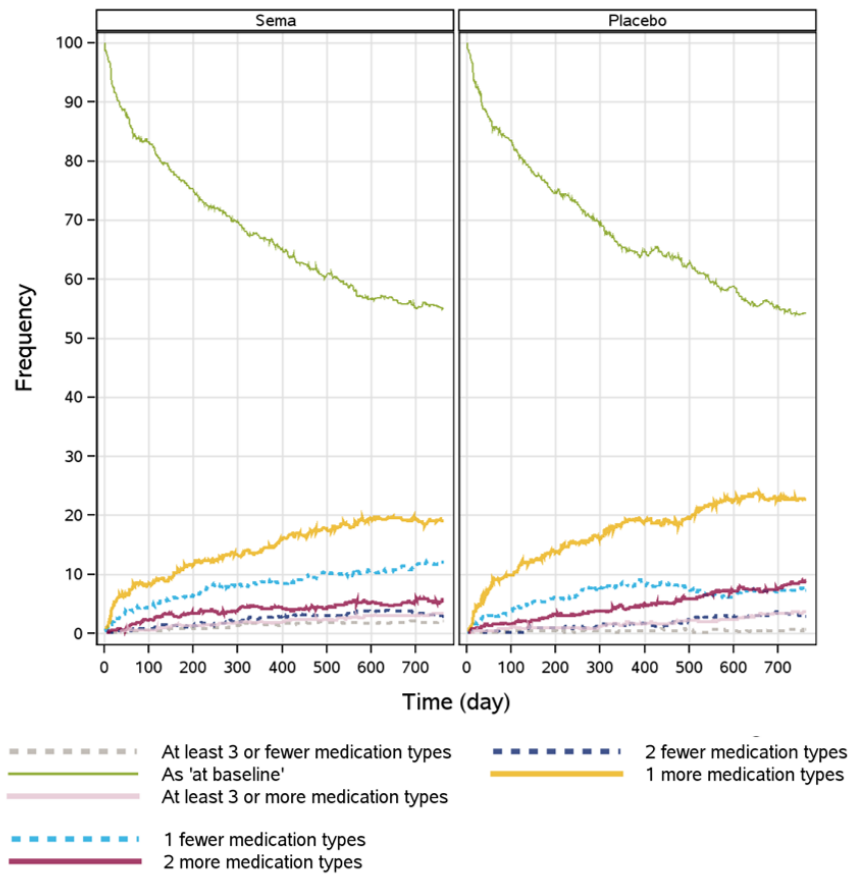


Abbildung 2: Veränderung kardiovaskulärer Begleitmedikation für Patienten mit systolischem Blutdruck > 140 mmHg zu Baseline (SUSTAIN 6, FAS; in-Trial)

b) Die tatsächlich erfolgte Optimierung der kardiovaskulären Therapie in SUSTAIN 6 entspricht der Versorgungsrealität

Wie für die HbA_{1c}-Therapieziele bereits erläutert, wurden die Prüfarzte der Studie SUSTAIN 6 mittels Newsletter an folgende anzustrebenden Therapieziele hinsichtlich der kardiovaskulären Parameter Blutdruck und Lipidstatus erinnert:

- Blutdruck: 140/80 mmHg
- LDL: < 100 mg/dL oder < 70 mg/dL (Patienten mit CV-Ereignis in der Vergangenheit)

Dabei sollten bei der Intensivierung der Therapie, gemäß der Leitlinien von der ADA und der EASD, ausdrücklich die individuellen Bedürfnisse des Patienten berücksichtigt werden [13, 14].

Gemäß der während der Durchführung der Studie SUSTAIN 6 gültigen ESC-Leitlinie 2013 für die Behandlung des Bluthochdrucks wird als ein vorrangiges Therapieziel ein systolischer Blutdruck von < 140 mmHg angegeben. Dieser Zielwert gilt generell aber nur bei der Verträglichkeit einer antihypertensiven Therapie. In dieser Leitlinie werden damit auch die individuellen Bedürfnisse der Patienten berücksichtigt. Demnach ist dieser Zielwert aber nicht strikt auf alle Patienten übertragbar [19].

Auch laut deutscher NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ [15] sollen u. a. für die Parameter „Blutdruck“ und „Lipidstatus“ individualisierte Therapieziele festgelegt werden.

Im Gegensatz zur gemäß Einschlusskriterien unzureichenden glykämischen Kontrolle (HbA_{1c} im Mittel ca. 8,7 %) waren die Patienten bzgl. Blutdruck und Lipidstatus *im Mittel* bereits zu Baseline gut eingestellt.

So lag der Blutdruck der Patienten im Mittel bereits zu Studienbeginn unterhalb des empfohlenen Therapieziels (systolisch 135 mmHg zu diastolisch 77 mmHg). Über 90 % der Patienten nahmen zu Studienbeginn bereits Blutdrucksenker.

Mehr als 75 % der Patienten wurden außerdem mit Lipidsenkern behandelt, wobei der LDL-C-Wert mit *im Mittel* ca. 90 mg/dL ebenfalls hinreichend gut eingestellt war.

Etwa 76 % der Patienten wurden mit antithrombotischen Medikamenten behandelt.

Die Mehrheit der Patienten wurde also bereits zu Studienbeginn hinsichtlich ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren ausreichend behandelt. Eine weitere Optimierung der kardiovaskulären Therapie während der Studie war aber trotzdem ausdrücklich erlaubt und fand bei einem erheblichen Teil der Patienten auch tatsächlich statt (Abbildung 2).

Ein Teil der Patienten erreichte, wie das IQWiG anmerkt, dennoch ihr Therapieziel eines systolischen Blutdrucks von 140/80 mmHg nicht. Diese Beobachtung lässt sich aus Sicht von Novo Nordisk darauf zurückführen, dass unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und individuellen Risiken eine weitere Eskalation der bestehenden kardiovaskulären Therapie nach Ermessen der Prüfärzte nicht bei allen Patienten möglich oder notwendig war.

Der aktuelle Evaluationsbericht zum DMP Typ 2 Diabetes mellitus [20] zeigt, dass Patienten mit T2DM und Hypertonie auch in einem strukturierten Behandlungsprogramm, welches eine dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens entsprechende Behandlung der eingeschriebenen Versicherten sicherstellen soll, keinen zielwertgerechten Blutdruck erreichen (Abbildung 3).

C.6.1 Blutdruckentwicklung (Klassen) bei Hypertonikern ab 18 laut Anamnese zur ED
(Querschnitt), Erwachsene gesamt und nach Geschlecht



Nicht erhöht: systolisch < 140 und diastolisch < 90 mmHg. Stark erhöht: systolisch > 160 oder diastolisch > 100 mmHg. Mäßig erhöht: alle anderen.
Abbildung 3: Blutdruckentwicklung bei Hypertonikern im DMP Typ 2 Diabetes mellitus laut Evaluationsbericht 2017 [20]

Bei Betrachtung der Gesamtpopulation nach 13 Jahren erreichen im Mittel nur 57 % der Patienten im DMP einen Blutdruck < 140 mmHg (systolisch) und < 90 mmHg (diastolisch). 43 % der Patienten im DMP weisen auch nach 13 Jahren Behandlung im Rahmen des DMP Blutdruckwerte auf, die als mäßig erhöht (Werte zwischen nicht erhöht und stark erhöht) oder stark erhöht (> 160 mmHg (systolisch) und > 100 mmHg (diastolisch)) gelten.

Der Einschätzung des IQWiG, dass keine ausreichende Umsetzung der Vorgaben im Studienprotokoll vorlag, stimmt Novo Nordisk daher nicht zu.

Wir sind vielmehr der Ansicht, dass die in der Studie tatsächlich erfolgte Optimierung der kardiovaskulären Therapie

- 1. die Versorgungsrealität der Behandlung von Patienten mit T2DM und hohem CV-Risiko widerspiegelt und**

2. die leicht blutdrucksenkende Wirkung durch Semaglutid zeigt.

Diese Aspekte sollten nicht als Limitationen der Studie gewertet werden, sondern spiegeln vielmehr die Versorgungswirklichkeit von kardiovaskulär vorerkrankten Patienten mit Typ 2 Diabetes wider und nicht die vom IQWiG vermutete systematische Unterversorgung dieser Patienten. Kardiovaskuläre Langzeitstudien wie SUSTAIN 6 leisten somit einen bedeutsamen versorgungsrelevanten Beitrag zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit für Hochrisikopatienten im AWG T2DM.

c) Ähnliche Abweichungen bzgl. systolischem Blutdruck zwischen Interventions- und Kontrollarm in anderen CVOTs, deren Ergebnisse vom G-BA ausdrücklich für die frühe Nutzenbewertung berücksichtigt wurden.

Analog zur vorliegenden Bewertung von SUSTAIN 6 wurden Unterschiede im *mittleren systolischen Blutdruck* zwischen Interventions- und Vergleichsarm vom IQWiG bereits bei der Bewertung der CVOTs EMPA-REG OUTCOME [1] und LEADER [2] kritisiert. Die Ergebnisse dieser Studien wurden vom G-BA dennoch berücksichtigt und waren ausschlaggebend für die Beurteilung des Zusatznutzen von Empagliflozin [1] bzw. die Festlegung von Liraglutid und Empagliflozin als zVT [3] für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung.

Tabelle 2: Anteil Patienten mit systolischem Blutdruck (BD) > 140 mmHg in anderen CVOTs im AWG T2DM laut deren jeweiligen IQWiG-Bewertungen

Studie	SUSTAIN 6 (Semaglutid)	EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin)	LEADER (Liraglutid)
Unterschied syst. BD (Intervention +	1,5 mmHg und höher	4,0 mmHg und höher	1,5 mmHg und höher

SoC vs. SoC + Plc)			
Anteil Patienten mit syst. BD > 140 mmHg			
Intervention	Woche 104: 0,5 mg: ca. 32% 1,0 mg: 27 %	Woche 52: 10 mg: ca. 30 % 25 mg: ca. 30 %	EOT ¹ : ca. 37 %
SoC + Placebo	Woche 104: 0,5 mg: ca. 35 % 1,0 mg: ca. 32 %	Woche 52: ca. 49 %	EOT ¹ : ca. 31 %
<p>1: EOT (<i>End of Treatment</i>) bezeichnet die letzte Visite im Behandlungszeitraum der Patientin / des Patienten. Diese Visite sollte frühestens 42 Monate nach der Randomisierung der Patientin / des Patienten stattfinden und konnte daher zu jedem Zeitpunkt ab 42 Monate nach der Randomisierung liegen.</p> <p>Quelle: [2, 16, 17] BD: Blutdruck; SoC: Standard of Care; EOT: <i>End of Treatment</i></p>			

Fazit:

Im Mittel waren die Patienten der Studie SUSTAIN 6 bereits zu Studienbeginn bzgl. Blutdruck und Lipidstatus gut eingestellt. In beiden Behandlungsgruppen erfolgte eine weitere Anpassung der kardiovaskulären Therapie während der Studie. Das Ausmaß der tatsächlich erfolgten Optimierung spiegelt aus Sicht von Novo Nordisk

1. **die leicht blutdrucksenkende Wirkung durch Semaglutid und**
2. **die Versorgungsrealität der Behandlung von Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko wider.**

SUSTAIN 6 ist somit wie die CVOT Studien LEADER (Liraglutid) und EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin) dafür geeignet, die Wirksamkeit und Sicherheit von Semaglutid in Kombination mit SoC in der Langzeittherapie von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zu bewerten sowie dessen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu *Standard of Care* (und darin enthalten der zVT nach Definition des G-BA) nachzuweisen.

Zitat aus der Nutzenbewertung

„Die Analyse der Blutzuckerverläufe in Verbindung mit den im Studienverlauf eingesetzten blutzuckersenkenden Therapien sowie dem Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Blutdruck über 140 mmHg zeigt, dass in der Studie SUSTAIN 6 das Studienziel einer Therapieoptimierung für einen relevanten Anteil der Studienpopulation offenbar nicht erreicht wurde. [...]

Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 können daher nicht auf den Wirkstoff Semaglutid bezogen werden, sondern sind potenziell allein durch die unzureichende Behandlung im Vergleichsarm bedingt.“

Position von Novo Nordisk:

Novo Nordisk teilt diese Einschätzung des IQWiG nicht. Wir sind vielmehr der Ansicht, dass die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 nicht das Resultat einer unzureichenden Behandlung der Patienten in der Kontrollgruppe sind, sondern auf Semaglutid bezogen werden können.

In einer großen Meta-Analyse mit insgesamt 123 Studien und 613.815 Patienten wurde der Effekt von blutdrucksenkenden Arzneimitteln auf das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse untersucht [21]. Für eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg ergab sich hierbei eine Reduktion des Risikos, ein schweres kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, um 20 % (RR [95 %-KI]: 0,8 [0,77; 0,83]). Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, sank bei einer systolischen Blutdrucksenkung um 10 mmHg um jeweils 24 % (RR [95 %-KI]: 0,73 [0,68; 0,77]) [21].

In der Studie SUSTAIN 6 betrug der durchschnittliche Behandlungsunterschied zwischen Patienten im Semaglutid-Arm und der Kontrollgruppe laut IQWiG im Mittel 1,5 mmHg. Dieser Unterschied ist eventuell auf die bekannte, leicht blutdrucksenkende Wirkung von GLP-1 Rezeptor-Agonisten zurückzuführen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid als Monotherapie oder in Kombination zu anderen Antidiabetika zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und Bewegung wurde die Studie SUSTAIN 6 vorgelegt. In diese Studie wurden ausschließlich Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$ und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ab einem Alter von 50 Jahren bzw. mit einem hohen Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung ab einem Alter von 60 Jahren eingeschlossen. Bei etwa 83 % aller Patienten in der Studie bestand eine nachgewiesene manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei den übrigen 17 % der Patienten ein Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung. Vor diesem Hintergrund können nur Aussagen für Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung getroffen werden. Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (*Patientengruppen a1, b1, c1 und d1*) liegen keine Studien vor.

Ziel der Studie war der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit von Semaglutid gemessen mittels des kombinierten Endpunkts MACE: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall. In der Kategorie Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden. Im Endpunkt MACE zeigte sich ein statistischer signifikanter Vorteil von Semaglutid gegenüber der Vergleichsgruppe, der insbesondere durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist. Im Gegensatz dazu zeigte sich im Endpunkt retinale Photokoagulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle. Auch bei den Endpunkten Therapieabbruch wegen UE, sowie bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm. Bei den anderen Endpunkten

Nach unserer konservativen Schätzung, basierend auf den Ergebnissen der genannten Meta-Analyse [21], würde eine mittlere Blutdrucksenkung von 1,5 mmHg eine ca. 3-4 prozentige Risikoreduktion bzgl. schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) sowie eine 4-5 prozentige Risikoreduktion bzgl. nicht tödlicher Schlaganfälle mit sich bringen.

Das Ausmaß der in SUSTAIN 6 unter Behandlung mit Semaglutid + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC erzielten kardiovaskulären Risikoreduktion, war dagegen sehr viel größer. So war das Risiko, ein MACE-Ereignis zu erleiden im Semaglutid-Arm um 27 % geringer, als in der Kontrollgruppe. Dieser Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (HR; p-Wert: 0,729; 0,0129). Für nicht tödliche Schlaganfälle war eine statistisch signifikante 39 prozentige Risikoreduktion zugunsten von Semaglutid zu verzeichnen (HR; p-Wert: 0,608; 0,0421).

Es ist demnach sehr unwahrscheinlich, dass ein Behandlungsunterschied von 1,5 mmHg für den systolischen Blutdruck die alleinige Erklärung für die in SUSTAIN 6 unter Behandlung mit Semaglutid erzielte, statistisch signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion bzgl. MACE und nicht tödlichem Schlaganfall darstellt.

Fazit

Die in der Studie SUSTAIN 6 unter der Behandlung mit Semaglutid erzielte, signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion ist nicht allein auf die unterschiedliche Blutdrucksenkung in den Behandlungsgruppen zurückzuführen. Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 können auf Semaglutid bezogen werden und sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid zu berücksichtigen.

zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie überwiegt der Vorteil von Semaglutid im Endpunkt MACE inklusive der Ergebnisse bei den nicht tödlichen Schlaganfällen die Ergebnisse zuungunsten von Semaglutid bei der retinalen Photokoagulation und den unerwünschten Ereignissen. Der Zusatznutzen wird in Abwägung der Vor- und Nachteile als gering eingeschätzt.

Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Nutzenbewertung von Semaglutid für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet liegt nur die Studie SUSTAIN 6 vor, die ausschließlich Diabetes mellitus Typ 2 Patienten ab einem Alter von 50 Jahren und mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung untersucht.

Die Studie weist Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. So unterschieden sich die HbA1c-Werte im Verlauf der Studie zwischen den Behandlungsarmen deutlich. Beispielsweise betrug zu Woche 16 der Unterschied der HbA1c-Werte zwischen dem Interventions- und den Vergleichsarmen ca. 1,2 % und zu Ende der Behandlungsphase nach 104 Wochen lag dieser Unterschied bei etwa 1 %. Der durchschnittliche HbA1c-Wert lag in den Vergleichsarmen durchweg im Bereich von circa 8 % oder höher, während er in den Semaglutid-Armen bei etwa 7,2 % bis 7,5 % lag. Dies legt die Vermutung nahe, dass die in der Studie durchgeführte Therapieintensivierung im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können. Zudem wurde das Therapieziel eines mittleren HbA1c-Werts von 7,0 %, sofern patientenindividuell adäquat, insbesondere im Vergleichsarm nicht erreicht.

Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

<p>S. 65</p> <p>S. 69</p>	<p><i>Zitate aus der Nutzenbewertung</i></p> <p>„Zum Merkmal Regionen stellt der pU sowohl Interaktionstests für den Vergleich Europa vs. den Rest der Welt als auch für den Vergleich OECD-Länder vs. nicht OECD-Länder dar.</p> <p>Es zeigt sich lediglich für den Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ eine statistisch signifikante Interaktion. Auch der Vergleich der HbA1c-Verläufe sowie des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem Nüchternplasmaglukosewert ≥ 180 mg/dl deuten darauf hin, dass im Rahmen der Studie SUSTAIN 6 nicht von einer unterschiedlichen Versorgungsqualität in Europa bzw. OECD-Ländern im Vergleich zum Rest der Welt ausgegangen werden kann.“</p> <p><i>„Die Subgruppe Europa umfasste die Länder Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Italien, Polen, Spanien und Großbritannien. Es ist unklar, ob sich die Therapie – analog zur Studie LEADER mit Liraglutid – zwischen west- und osteuropäischen Ländern wesentlich unterschied [41] und die in der Studie SUSTAIN 6 gebildeten Regionen aufgrund der unterschiedlichen Versorgungsstandards in den einzelnen Ländern nicht geeignet sind, einen Unterschied aufzudecken.“</i></p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>a) <u>Es gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“</u></p> <p>Novo Nordisk stimmt mit der Einschätzung des IQWiG überein, dass sich in der Studie SUSTAIN 6 keine konsistente Effektmodifikation über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg für den potentiellen Effektmodifikator „Region“, definiert als Europa/Rest der Welt bzw. OECD-/nicht-OECD-Länder, zeigte (OECD = <i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i>).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
---------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------

Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6, die einen beträchtlichen Zusatznutzen von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC belegen, sind daher vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie sind heranzuziehen.

b) Die Einteilung der Region in OECD-/nicht OECD-Länder ist auch nach Methodik des IQWiG geeignet, um einen möglichen Einfluss der länderindividuellen Versorgungsstandards zu untersuchen

Das IQWiG merkt entgegen seiner positiven Einschätzung hinsichtlich fehlender Effektmodifikation an, dass nicht klar sei, ob die im Dossier dargestellten Subgruppen geeignet seien, um einen Einfluss des Versorgungsstandards aufzudecken. Dem stimmt Novo Nordisk nicht zu.

Im Berichtsplan zur IQWiG-Leitlinienrecherche für das DMP Diabetes Typ 2 [22] geht das IQWiG selbst davon aus, dass Mitgliedsstaaten der *Organisation for Economic Cooperation and Development* (OECD) vergleichbar und übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext sind:

„Es sollen Leitlinien recherchiert und ausgewählt werden, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Werden für Leitliniensynopsen neben nationalen auch internationale Leitlinien recherchiert, wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass Leitlinien aus Mitgliedsstaaten der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) von besonderer Relevanz sind. Die OECD umfasst derzeit 35 überwiegend europäische Länder (siehe Anhang A), die untereinander zahlreiche Abstimmungen zu fast allen Politikbereichen vornehmen [15]. Neben einem im globalen Vergleich hohen Pro-Kopf-Einkommen verfügen diese Mitgliedsländer jeweils über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem. Seit 2003 wird eine gemeinsame Berichterstattung über ausgewählte Qualitätsindikatoren gesundheitlicher Versorgung innerhalb der OECD (Health Care

Quality Indicators Project) angestrebt [16]. Für den Bericht werden daher Leitlinien aus Ländern dieser Organisation berücksichtigt.“

Zu den OECD-Mitgliedsstaaten gehören: Australien, Belgien, Chile, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Irland, Island, Israel, Italien, Japan, Kanada, Litauen, Luxemburg, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Republik Korea, Schweden, Schweiz, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn und die Vereinigten Staaten von Amerika.“

Novo Nordisk teilt die Ansicht des IQWiG, dass der Versorgungsstandard in den OECD-Ländern aus den im Berichtsplan durch das IQWiG dargelegten Gründen (u. a. vergleichsweise hohes Pro-Kopf-Einkommen und leistungsfähiges Gesundheitssystem) hinreichend ähnlich und der Vergleich von OECD-/nicht OECD-Ländern daher die bestmögliche Methodik ist, um einen potentiellen Einfluss des lokalen Versorgungsstandards in SUSTAIN 6 aufzudecken. Es gibt keinen Grund, warum die Maßstäbe, die das IQWiG an Leitlinien ansetzt, deren Empfehlungen potentiell in das DMP Diabetes mellitus Typ 2 eingehen, nicht auch für die Bewertung der vorliegenden Studie geeignet sind.

Außerdem hat Novo Nordisk im Dossier auch Subgruppenanalysen nach „Europa vs. Rest der Welt“ dargestellt und auch hier zeigen sich keine konsistenten Hinweise auf eine Effektmodifikation.

c) Der Faktor Region (West-/Osteuropa) zeigte keine Effektmodifikation hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte

Um die Frage des IQWiG nach einer potentiellen Effektmodifikation durch das Merkmal „Region (West-/Osteuropa)“ zu adressieren, hat Novo Nordisk *post-hoc* für diese Stellungnahme ergänzend zum Dossier eine weitere Subgruppenanalyse für patientenrelevante Endpunkte vorgenommen.

Analyse: *Subgruppenanalyse für das Merkmal Region: West- und Osteuropa*

1. Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests

Die Ergebnisse der Interaktionstests für die Subgruppenanalyse nach Region (West-/Osteuropa) sind in Tabelle 3 dargestellt. Über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg zeigte sich lediglich für drei Endpunkte ein positiver Interaktionstest (Interaktions-p-Wert < 0,05) und damit keine konsistente Effektmodifikation für dieses Merkmal. Zudem zeigte auch die „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104“ keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Region (West-/ Osteuropa). Die Frage des IQWiG, „*ob sich die Therapie – analog zur Studie LEADER mit Liraglutid – zwischen west- und osteuropäischen Ländern wesentlich unterschied*“ ist hiermit also beantwortet: Es liegt kein Hinweis auf einen Unterschied vor.

Die vorliegende Analyse bestätigt damit die Ansicht von Novo Nordisk, dass die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6, die einen beträchtlichen Zusatznutzen von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC belegen, vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollte ferner die mit multiplen Testen in Zusammenhang stehende α -Fehler-Kumulierung, die die Zunahme der Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art (falsch positive Testergebnisse) beschreibt, berücksichtigt werden. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen, wie hier durch die Durchführung der Vielzahl an Interaktionstests, eine gewisse Anzahl der Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führen. Bei der hier durchgeführten Analyse handelt es sich um 36 Tests auf Interaktion. 5 % der Tests, d.h. 2 Interaktionstests sind somit potentiell falsch positiv. Außerdem zeigte sich kein konsistenter Effekt über mehrere zueinander in Verbindung stehende Endpunkte hinweg. Damit ist die Aussagekraft der vorliegenden positiven Interaktions-p-Werte

insgesamt äußert gering und darf nicht confirmatorisch gewertet werden.

Tabelle 3: Subgruppenanalyse für das Merkmal Region (West-/Osteuropa)

Endpunkt	Interaktions-p-Wert ¹ (West- / Osteuropa)
Mortalität	
Gesamtmortalität ²	0,0320
Kardiovaskulärer Tod ²	0,0661
Morbidität	
MACE ²	0,7830
Nicht tödlicher Schlaganfall ²	0,5301
Nicht tödlicher Myokardinfarkt ²	0,2038
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris ²	0,9919
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ²	0,6043
Koronare Revaskularisierung ²	0,0382
Transiente ischämische Attacke ²	0,9986
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie ²	0,5101
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie ²	0,2838
Änderung des HbA _{1c} bis Woche 104	0,3448
Änderung des Körpergewichts bis Woche 104	0,7911
Schilddrüsenerkrankung ²	n.a.
Pankreatitis ²	n.a.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36-PCS	0,6584

SF-36-MCS	0,3213
Sicherheit	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0,6730
Unerwünschte Ereignisse (UE)	0,2307
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,6267
Schwere Hypoglykämie	n.a.
Nicht schwere sympt. Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)	0,1135
Herzinsuffizienz	0,6756
Koronare Arterienerkrankung	0,9455
Koronararterienbypass	0,1709
Periphere Revaskularisierung	0,5717
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0,4808
Übelkeit	0,4113
Diarrhö	0,4870
Erbrechen	0,3572
Obstipation	0,3336
Dyspepsie	0,6451
Abdominalschmerz	0,0380
Schmerzen Oberbauch	0,5583
Verminderter Appetit	n.a.
Reaktionen an der Injektionsstelle	0,5422
1: Interaktions-p-Wert berechnet mittels Breslow-Day Test für stratifizierte Vierfeldertafeln.	
2: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein unabhängiges Adjudizierungs-komitee (<i>Event Adjudication Committee, EAC</i>)	

Westeuropa: Dänemark, Italien, Spanien Großbritannien; Osteuropa: Bulgarien, Polen
Post-hoc Analyse

2. Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest

Tabelle 4: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region (West-/Osteuropa) für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ (SUSTAIN 6)

Gesamtmortalität (adjudiziert) nach Region (West- / Osteuropa)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95%-KI]	p-Wert
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interakt.-p-Wert²: 0,0320)				
Westeuropa (FAS, <i>In-trial</i>)				
Semaglutid	228	9 (3,95)	4,133	0,0695
Placebo	205	2 (0,98)	[0,893; 19,13]	
Osteuropa (FAS, <i>In-trial</i>)				
Semaglutid	98	3 (3,06)	0,441	0,2362
Placebo	101	7 (6,93)	[0,114; 1,708]	
<p>1: Hazard-Ratio und 95 %-KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. 2: Interaktions-p-Wert berechnet mittels Breslow-Day Test für stratifizierte Vierfeldertafeln. <i>Post-hoc Analyse.</i></p>				

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ waren die Effektschätzer nach Region (West-/Osteuropa) nicht gleichgerichtet. So zeigt sich für Westeuropa ein numerischer Behandlungsunterschied zuungunsten von Semaglutid + SoC und für Osteuropa ein numerischer Vorteil zugunsten von Semaglutid + SoC. Der Behandlungsunterschied zu Placebo war jedoch in keiner der beiden Gruppen signifikant. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region ausgegangen.

Tabelle 5: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region (West-/Osteuropa) für den Endpunkt „koronare Revaskularisierung“ (SUSTAIN 6)

Koronare Revaskularisierung (adjudiziert) nach Region (West-/Osteuropa)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95%-KI]	p-Wert
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interakt.-p-Wert²: 0,0382)				
Westeuropa (FAS, In-trial)				
Semaglutid	228	5 (2,19)	0,341	0,0407
Placebo	205	13 (6,34)	[0,121; 0,955]	
Osteuropa (FAS, In-trial)				
Semaglutid	98	8 (8,16)	1,700	0,3521
Placebo	101	5 (4,95)	[0,556; 5,196]	
1: Hazard-Ratio und 95 %-KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
2: Interaktions-p-Wert berechnet mittels Breslow-Day Test für stratifizierte Vierfeldertafeln. <i>Post-hoc Analyse.</i>				

Für den Endpunkt „koronare Revaskularisierung“ waren die Effektschätzer nach Region (West-/Osteuropa) nicht gleichgerichtet. So zeigt sich für Westeuropa ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid + SoC und für Osteuropa ein numerischer Behandlungsunterschied zuungunsten von Semaglutid + SoC. Aufgrund der mangelnden Konsistenz einer Effektmodifikation für die Region über zueinander in Bezug stehende Endpunkte und der hohen Wahrscheinlichkeit eines Zufallsbefundes, wird von keinem Regionseffekt ausgegangen.

Tabelle 6: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region (West-/Osteuropa) für den Endpunkt „Abdominalschmerz“ (SUSTAIN 6)

Abdominalschmerz nach Region (West- / Osteuropa)						
Behandlung	N	n (%)	RR ¹ [95%-KI]	OR ¹ [95%-KI]	RD ¹ [95%-KI]	p-Wert ²

Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interakt.-p-Wert³: 0,0380)**Westeuropa (FAS, In-trial)**

Sema	228	13 (5,7)	1,30	1,317	1,31	
Plc.	205	9 (4,39)	[0,57; 2,97]	[0,551; 3,148] β	[-2,80; 5,43]	0,6625

Osteuropa (FAS, In-trial)

Sema	98	0 (0,0)	n.a.	n.a.	-3,96	
Plc.	101	4 (3,96)			[-7,76; -0,16]	0,1214

1: RR, OR und RD sowie die Grenzen des 95 %-KI berechnet mittels nicht-parametrischer Analyse des binären Zielkriteriums (Patient hatte ein Ereignis während der Studie oder nicht).

2: Falls das Maximum der 2 oder 4 N \geq 50 ist, wurde der p-Wert mittels Fishers exaktem Test berechnet. Falls das Maximum der 2 oder 4 N < 50 ist, wurde der p-Wert mittels Barnards exaktem Test berechnet.

3: Interaktions-p-Wert berechnet mittels Breslow-Day Test für stratifizierte Vierfeldertafeln.

Post-hoc Analyse

Die Auswertung der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Abdominalschmerz“ ist aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht sinnvoll. Es zeigte sich weder für West- noch für Osteuropa ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region ausgegangen.

Fazit

Die vorliegende Subgruppenanalyse für Region (West- / Osteuropa) bestätigt die Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen. Es gibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“.

Gesamtfazit zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6, die einen beträchtlichen Zusatznutzen von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC belegen, sind vollständig auf den deutschen

	<p>Versorgungskontext übertragbar. Es gibt keine konsistenten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“.</p>	
<p>S. 69</p>	<p><i>Zitat aus der Nutzenbewertung</i></p> <p><i>„In den Interventionsarmen erfolgte jeweils eine fixe Erhaltungsdosierung mit 0,5 mg bzw. 1,0 mg Semaglutid; eine Änderung der zu Studienbeginn festgelegten Dosierung war nach Erreichen der Zieldosierung nicht erlaubt. Gemäß Fachinformation soll jedoch eine Dosierung patientenindividuell nach Bedarf erfolgen [15]. Nur bei Patientinnen und Patienten, die unter einer Erhaltungsdosis von 0,5 mg Semaglutid keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielen, kommt eine Dosiserhöhung auf 1 mg infrage. Umgekehrt ist fraglich, ob für alle Patientinnen und Patienten unter einer konstanten Zieldosis von 0,5 mg Semaglutid eine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde.“</i></p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>a) <u>Kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch „Behandlungsdosis (0,5 mg/1,0 mg) in den gemäß G-BA direkt patientenrelevanten Endpunkten</u></p> <p>Der potentielle Effektmodifikator „Behandlungsdosis“ wurde im Dossier im Rahmen einer Subgruppenanalyse für alle dargestellten Endpunkte untersucht (Modul 4E). Es wurden keine Hinweise auf Interaktionen in den patientenrelevanten mikro- und makrovaskulären Endpunkten aufgedeckt.</p> <p>Ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$), und damit ein Hinweis auf eine Effektmodifikation, war nur für die beiden Endpunkte „Änderung des HbA_{1c}-Wertes zu Woche 104“ sowie „Änderung des Körpergewichts bis Woche 104“ zu verzeichnen. Beide Endpunkte werden vom G-BA jedoch als nicht direkt patientenrelevant eingeschätzt.</p> <p>Ein weiterer positiver Interaktionstest ergab sich außerdem für den Endpunkt „Schilddrüsenerkrankung“; die Auswertung dieser</p>	<p>Der G-BA geht davon aus, dass Semaglutid in der Studie SUSTAIN 6 zulassungskonform eingesetzt wurde.</p>

Subgruppe war jedoch aufgrund der sehr niedrigen Ereigniszahl (2 Ereignisse unter Semaglutid + SoC und 3 Ereignisse unter Placebo + SoC) nicht aussagekräftig.

Von den untersuchten unerwünschten Ereignissen (UE) liegt nur für die bei der Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten typischen gastrointestinalen UE ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis und dabei nur für die einzelnen *Preferred Terms* „Erbrechen“ und „Obstipation“ vor.

Insgesamt wurde nur bei vereinzelt Endpunkten ein positiver Interaktionstest ermittelt und die Aussagekraft dieser *post-hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen ist aufgrund des multiplen Testens und der fehlenden Konsistenz über die Endpunkte ohnehin stark eingeschränkt. Zusammenfassend gibt es somit keine validen Hinweise auf einen Dosiseffekt hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte nach G-BA-Definition.

Außerdem war für den primären Endpunkt (Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten MACE) sowie für weitere kardiovaskuläre Endpunkte laut Studienprotokoll die gepoolte Analyse der Patienten beider Dosisarme im Vergleich zu den Patienten der gepoolten Kontrollarme *a priori* geplant. Dementsprechend wurde diese gepoolte Analyse auch für die Ableitung des Zusatznutzens von Semaglutid herangezogen.

b) Fix-Dosierung unerlässlich, um die kardiovaskuläre Sicherheit beider Dosierungen von Semaglutid im klinischen Studienprogramm vor Zulassung zu belegen

Sowohl bei 0,5 mg als auch bei 1,0 mg Semaglutid handelt es sich um zugelassene Erhaltungsdosen. In der Studie SUSTAIN 6 war die jeweilige Erhaltungsdosis zwar durch die Randomisierung vorgegeben, die Titration erfolgte jedoch gemäß Fachinformation [11] (Anfangsdosis 0,25 mg 1-mal wöchentlich, nach 4 Wochen 0,5 mg 1-mal wöchentlich und nach weiteren 4 Wochen im entsprechenden Arm 1,0 mg).

SUSTAIN 6 gehört als Phase 3a-Studie zu den zulassungsbegründenden Studien. Wie in den anderen Phase-3a-Studien des SUSTAIN-Programms wurden somit fixe Dosierungen von Semaglutid (0,5 mg bzw. 1,0 mg) gewählt, um mögliche Unterschiede bezüglich der Sicherheit beider Dosierungen zu erfassen. Die fixe Dosierung diente dazu, die Vergleichbarkeit beider Dosis-Arme sicherzustellen. Eine bedarfsgerechte, patientenindividuelle Anpassung der antidiabetischen Therapie war durch die Optimierung des SoC sowohl in den Semaglutid- als auch in den Placebo-Armen der Studie möglich und die Prüfarzte wurden ausdrücklich zu einer Optimierung aufgefordert (s. Stellungnahme zur Umsetzung des SoC).

c) Fixe Dosierung auch in anderen CVOTs, deren Ergebnisse vom G-BA ausdrücklich für die frühe Nutzenbewertung berücksichtigt wurden

In den CVOT Studien LEADER (Liraglutid) und EMPA-REG OUT-COME (Empagliflozin) waren ähnlich wie in SUSTAIN 6 fixe Dosierungen vorgegeben, obwohl die jeweiligen Fachinformationen eine bedarfsgerechte Wahl der Erhaltungsdosis vorsehen [23, 24]. So sollten in der Studie LEADER Patienten im Interventionsarm mit der zugelassenen maximalen Erhaltungsdosis von 1,8 mg täglich behandelt werden und nur im Falle einer Unverträglichkeit die Dosis auf 1,2 mg bzw. 0,6 mg reduziert werden [2].

Beide Studien wurden vom G-BA trotz der Kritik des IQWiG [2, 17] ausdrücklich für die Festlegung von Liraglutid als Teil der zVT [3] bzw. für die Bestimmung des Zusatznutzens von Empagliflozin für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen [1] herangezogen. Aus Sicht von Novo Nordisk sollte analog dazu auch die CVOT Studie SUSTAIN 6 entsprechende Anerkennung zur Ableitung eines Zusatznutzens erfahren. Die fixe Dosierung in der Studie SUSTAIN 6 darf nicht zur Ablehnung der Studie führen. Die primäre Analyse der gepoolten Dosisarme bildet das gesamte Spektrum der möglichen

	<p>Therapie der Patienten ab und wird deshalb sowohl für die Zulassung als auch für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Fazit:</p> <p>Es zeigten sich nur sehr vereinzelt Effektmodifikationen durch den potentiellen Effektmodifikator „Behandlungsdosis“ über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg. Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 mit ihrer primären Analyse der gepoolten Dosisarme sind daher für die Beurteilung des Zusatznutzens von Semaglutid + SoC gegenüber der Vergleichstherapie Placebo + SoC geeignet und sollten wie auch bei den vom Studiendesign vergleichbaren CVOT-Studien LEADER (Liraglutid) und EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin) vom G-BA berücksichtigt werden.</p>	
<p>S. 71 ff. (Tabelle 18-21)</p>	<p>Zitat aus der Nutzenbewertung</p> <p>In Tabelle 18 bis Tabelle 21 der Nutzenbewertung führt das IQWiG „Ergebnisse zu Mortalität und Morbidität der Studie SUSTAIN 6“ auf. Eine Bewertung der Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 und eine Empfehlung zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen durch das IQWiG erfolgt nicht.</p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>Die Studie SUSTAIN 6 stellt aus Sicht von Novo Nordisk eine relevante, valide und qualitativ hochwertige Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid dar und ihre Ergebnisse sollten dementsprechend im Rahmen der Nutzenbewertung in Ihrer Gesamtheit gewürdigt und bewertet werden. Im Folgenden wird daher auf die Endpunkte eingegangen, die zur Ableitung eines Zusatznutzens von Semaglutid berücksichtigt werden sollten.</p> <p>1. <u>Ergebnisse und Einordnung der Endpunkte „MACE“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“</u></p> <p><i>MACE</i></p>	<p><u>Zu den Ergebnissen der Studie:</u></p> <p>Mortalität und Morbidität</p> <p><i>Gesamtmortalität / kardiovaskuläre Mortalität</i></p> <p>Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität und des Endpunktes „kardiovaskulärer Tod“ vor.</p> <p><i>Kombinierter Endpunkt MACE</i></p> <p>Der kombinierte Endpunkt „Major adverse cardiovascular events (MACE)“ erfasst die Endpunkte Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkts sowie nicht tödlichen Schlaganfall. Im Kombinierten Endpunkt MACE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Semaglutid (HR 0,74, 95 %-KI [0,58; 0,95]; p=0,017). Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten zeigt sich im Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Semaglutid (HR 0,61; 95 %-KI [0,38; 0,99]; p=0,04). Bei den weiteren Komponenten „nicht-tödlicher</p>

<p>In der Studie SUSTAIN 6 wurde unter Semaglutid + SoC für den primären Endpunkt „MACE“ (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt) eine statistisch signifikante Risikoreduktion um ca. 27 % im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht.</p> <p>HR [95 % KI]; p-Wert: 0,729 [0,569; 0,935]; 0,0129</p> <p><i>Nicht tödlicher Schlaganfall</i></p> <p>Bezogen auf die einzelnen Zielereignisse war das Risiko, einen nicht tödlichen Schlaganfall zu erleiden, unter Behandlung mit Semaglutid + SoC um ca. 40 % geringer, als unter Placebo + SoC. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.</p> <p>HR [95 % KI]; p-Wert: 0,608 [0,377; 0,982]; 0,0421</p> <p>Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist bei Menschen mit Diabetes mellitus zwei- bis vierfach, bei Frauen sogar sechsfach erhöht [25]. Bis zu 75 % der Diabetes-Patienten sterben letztlich an einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall [25]. Die Vermeidung kardiovaskulärer Folgekomplikationen, in der Studie SUSTAIN 6 erhoben als primärer Endpunkt „MACE“, sowie die einzelnen Zielereignisse „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Schlaganfall“ und „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ sind daher im AWG T2DM in höchstem Maße patientenrelevant.</p> <p>In Deutschland sind Schlaganfälle die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache einer lebenslangen Behinderung [26].</p> <p>Unter einem Schlaganfall versteht man einen schlagartigen Ausfall bestimmter Funktionen des Gehirns [27]. Es lassen sich zwei verschiedene Arten des Schlaganfalls unterscheiden [28]. Es gibt zum einen den ischämischen Schlaganfall, der auf eine Durchblutungsstörung im Gehirn zurückzuführen ist und zum anderen den hämorrhagischen Schlaganfall (Hirnblutung), der durch</p>	<p>Myokardinfarkt“ und „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Komplikationen bei diabetischer Retinopathie</i></p> <p>Bei den Endpunkten zu Komplikationen bei diabetischer Retinopathie zeigte sich im Endpunkt „retinale Photokoagulation“ ein statistisch signifikanter Nachteil von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm (HR 1,91; 95 %-KI [1,11; 3,28]; p=0,019). Bei den weiteren einzelnen Endpunkten „Glaskörperblutung“ und „diabetesbedingte Erblindung“ zeigte sich eine Effektrichtung zuungunsten von Semaglutid, die jeweils statistisch nicht signifikant war.</p> <p><i>Weitere Morbiditätsendpunkte</i></p> <p>Für die weiteren erhobenen Endpunkte der Gesamtzahl tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte sowie Schlaganfälle, zu Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, TIA⁴¹, Nierenversagen und Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Semaglutid-Arm und dem Vergleichsarm.</p> <p>Lebensqualität</p> <p><i>SF-36 Psychische Summenskala (Mental Component Score)</i></p> <p>Für die psychische Summenskala (Mental Component Score (MCS)) des SF-36 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>SF-36 Körperliche Summenskala (Physical Component Score)</i></p> <p>Für die körperliche Summenskala (Physical Component Score (PCS)) des SF-36 zeigte sich für die Änderung der Werte von</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

⁴¹ TIA: transitorische ischämische Attacke

<p>den Einriss eines Blutgefäßes und dem folgenden unkontrollierten Bluteinstrom ins Gehirn entsteht [28].</p> <p>80 % der Schlaganfälle sind ischämische Schlaganfälle, welche auf unterschiedliche Arten entstehen können:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arterio-arterielle Embolien, die aufgrund atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen entstehen, wodurch sich in der Folge sogenannte Thromben (kleine Blutgerinnsel) bilden, die letztlich im Gehirn eine lokale Ischämie auslösen [28]. • Kardiale Embolien entstehen hingegen meistens aufgrund einer Herzrhythmusstörung (d.h. Vorhofflimmern), die wiederum häufig aus Herzkranzgefäßverengungen oder aus einer Schädigung des Herzens durch chronischen Bluthochdruck besonders im höheren Alter resultiert [28]. Dabei können Blutgerinnsel innerhalb des linken Herzvorhofs entstehen, die in zerebrale Blutgefäße verschleppt werden können. • Auch im Verlauf eines Herzinfarktes können Blutgerinnsel in den Herzhöhlen entstehen, die als Embolie zu einem ischämischen Schlaganfall führen können. • Die zerebrale Mikroangiopathie ist eine degenerative Erkrankung (Arteriosklerose) der sehr kleinen Gefäße des Gehirns (≤ 1 mm). Insbesondere durch die Risikofaktoren Bluthochdruck und Diabetes mellitus wird die Wand dieser Gefäße derart geschädigt, dass wichtige Eigenschaften für die Blutflussregulierung verloren gehen [28]. <p>Ein Schlaganfall ist ein schwerwiegendes und für den Patienten direkt relevantes Ereignis, da dieser mit neurologischen Ausfällen einhergeht, die nicht selten zu bleibenden Behinderungen führen können [28]. Die patientenrelevanten Symptome eines Schlaganfalls</p>	<p>Baseline bis Woche 104 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Semaglutid (MD⁴² 1,1; 95 %-KI [0,5; 1,6]; $p < 0,001$). Zur Beurteilung der klinischen Relevanz dieses Unterschieds wird auf die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD⁴³ 0,2; 95 %-KI [0,1; 0,2]) zurückgegriffen. Das Konfidenzintervall der Effektstärke liegt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich. Daraus kann nicht abgeleitet werden, dass der Effekt als klinisch relevant betrachtet werden kann.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>Die Ergebnisse zu UE-Gesamtraten (SUE) sind nicht verwertbar, da bei diesen Endpunkten auch die Folgekomplikationen erfasst werden, die bereits in den oben genannten Endpunkten abgebildet sind.</p> <p>Bei den Endpunkten Therapieabbruch wegen UE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, sowie in den PT⁴⁴ Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und verminderter Appetit ergaben sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p>Bei den Endpunkten Reaktionen an der Stichstelle, Pankreatitis, schwere Hypoglykämien sowie bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckergrenzwert < 56 und ≤ 70 mg/dl) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Ergänzende Endpunkte</p> <p><i>HbA1c</i></p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

⁴² MD: Mittelwertdifferenz

⁴³ SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

⁴⁴ PT: bevorzugter Begriff

umfassen unter anderem einseitige Lähmungen oder Muskelschwäche, Sprachschwierigkeiten, Sehstörungen, Schwindelanfälle, Bewusstseinsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit und/oder plötzliche starke Kopfschmerzen [29]. Zudem kommt es in Folge von Schlaganfällen bei Patienten häufig zu Persönlichkeitsveränderungen und Depressionen [30].

Dem landesweiten Register von Schlaganfällen und Vorausberechnungen der Bevölkerungszahlen bis 2050 des Statistischen Landesamtes Hessen zufolge könnte die Zahl der Schlaganfälle bei älteren Menschen ab 84 Jahren um mehr als 260 Prozent steigen [26]. Dabei spielen insbesondere Diabetes mellitus und Bluthochdruck als Risikofaktoren eine zentrale Rolle bei der Erhöhung des Risikos [26, 31]. Der Schlaganfall ist jedoch bei Weitem keine Krankheit, die ausschließlich ältere Patienten betrifft [26]. Jeder zweite Schlaganfallpatient ist im erwerbsfähigen Alter und schätzungsweise 5 % der Patienten sind sogar jünger als 40 Jahre. Die Zahl der Schlaganfälle nimmt aber anscheinend mit dem Alter linear zu [26, 31].

Zusammenfassend sind nicht tödliche (und tödliche) Schlaganfälle sowohl bezüglich ihrer akuten Symptome als auch aufgrund der Langzeitkomplikationen, wie der hohen Wahrscheinlichkeit einer lebenslangen Behinderung, in hohem Maße patientenrelevant und haben zudem eine außergewöhnlich große sozialmedizinische Bedeutung [28].

2. Ergebnisse und Einordnung des Endpunktes „koronare Revaskularisierung“ und „periphere Revaskularisierung“

In der tabellarischen Aufstellung der Endpunkte (Tabelle 18) wird der Endpunkt „koronare Revaskularisierung“ und auch der Endpunkt „periphere Revaskularisierung“ nicht berücksichtigt.

In der Studie SUSTAIN 6 wurde unter Semaglutid + SoC im Vergleich zur Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Risikoreduktion für den Endpunkt „koronare Revaskularisierung“ zugunsten von Semaglutid beobachtet.

Zu Studienbeginn wiesen die Patienten in beiden Studienarmen einen HbA1c-Wert im Mittel von 8,7 %. Bis Woche 104 zum Ende der Behandlungsphase konnte der HbA1c-Wert bei Patienten im Semaglutid-Arm um 1,3 % gesenkt werden, wohingegen bei Patienten im Vergleichsarm der Wert um 0,4 % gesenkt wurde. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant (MD -0,9; 95%-KI [-1,0; -0,8]; $p < 0,001$). Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Körpergewicht

Zu Studienbeginn wogen die Patienten im Semaglutid-Arm im Mittel 92,2 kg und im Vergleichsarm 91,7 kg. Bis Woche 104 zum Ende der Behandlungsphase reduzierte sich das Körpergewicht im Semaglutid-Arm durchschnittlich um 4,2 kg, während im Vergleichsarm eine Körpergewichtsreduktion um 0,6 kg erreicht wurde. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant (MD -3,7; 95%-KI [-4,1; -3,2]; $p < 0,001$). Auch der Endpunkt „Körpergewicht“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid als Monotherapie oder in Kombination zu anderen Antidiabetika zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und Bewegung wurde die Studie SUSTAIN 6 vorgelegt. In diese Studie wurden ausschließlich Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,0$ % und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ab einem Alter von 50 Jahren bzw. mit einem hohen Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung ab einem Alter von 60 Jahren eingeschlossen. Bei etwa 83 % aller Patienten in der Studie bestand eine nachgewiesene manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei den übrigen 17 % der

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

Eine koronare Revaskularisierung, speziell die perkutane koronare Intervention (PCI) oder der Koronararterien-Bypass (CABG) sind chirurgische Eingriffe zur Verbesserung von Symptomen bzw. der Prognose bei einer kardialen Ischämie oder einer koronaren Herzkrankheit (KHK) [32]. Die Vermeidung von Komplikationen, die während oder in Folge eines solchen Eingriffs auftreten können, ist für den Patienten direkt relevant. Der Endpunkt „koronare Revaskularisierung“ ist auch nach den Allgemeinen Methoden es IQWiG direkt patientenrelevant, da Patienten durch den Eingriff selber bzw. eine damit einhergehende Hospitalisierung, in der Wahrnehmung ihrer Funktionen und Aktivitäten beeinträchtigt werden [33]. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass eine koronare Revaskularisierung nur dann vorgenommen wird, wenn eine kardiale Ischämie oder KHK aufgrund ihrer Schwere einen solchen Eingriff erforderlich macht.

Die anatomischen Muster von koronarer Herzkrankheit (KHK) bei Patienten mit Diabetes beeinflussen die Prognose und die Reaktion auf Revaskularisierungen. Angiographische Studien zeigen, dass Patienten mit Diabetes häufiger eine Multigefäß-KHK aufweisen als Nicht-Diabetiker und damit bei ihnen eine erhöhte atherosklerotische Belastung präsent ist. Zusätzlich haben Patienten mit Diabetes, bei denen eine Revaskularisierung mit entweder Koronararterien-Bypass-Prozeduren (CABG) oder perkutaner koronarer Intervention (PCI) durchgeführt wurden, ein erhöhtes Risiko für Nierenschäden [32].

Eine Metaanalyse über 12 Studien mit insgesamt 52.451 Patienten verglich das Kurzzeit-Risiko (≤ 1 Jahr) für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und Mortalität bei nicht-Insulin-behandeltem Typ 2 Diabetes (NIDDM; 14.863 Patienten) und Individuen ohne Diabetes (NDM; 37.588 Individuen) nach einer perkutanen koronaren Intervention (PCI). Hierbei wurden ein signifikant erhöhtes Risiko für MACE (OR = 1,63; 95% KI: 1,17-2,27;

Patienten ein Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung. Vor diesem Hintergrund können nur Aussagen für Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung getroffen werden. Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (*Patientengruppen a1, b1, c1 und d1*) liegen keine Studien vor.

Ziel der Studie war der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit von Semaglutid gemessen mittels des kombinierten Endpunkts MACE: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall. In der Kategorie Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden. Im Endpunkt MACE zeigte sich ein statistischer signifikanter Vorteil von Semaglutid gegenüber der Vergleichsgruppe, der insbesondere durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist. Im Gegensatz dazu zeigte sich im Endpunkt retinale Photokoagulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle. Auch bei den Endpunkten Therapieabbruch wegen UE, sowie bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm. Bei den anderen Endpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie überwiegt der Vorteil von Semaglutid im Endpunkt MACE inklusive der Ergebnisse bei den nicht tödlichen Schlaganfällen die Ergebnisse zuungunsten von Semaglutid bei der retinalen Photokoagulation und den unerwünschten Ereignissen. Der Zusatznutzen wird in Abwägung der Vor- und Nachteile als gering eingeschätzt.

Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

p = 0,004) und Mortalität (OR = 1,40; 95% KI: 1,40-2,10; p < 0,00001) beobachtet [34]. In der Langzeit-Follow-up-Periode (≥1 Jahr) nach einer PCI wurde ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für MACE (OR 1,25; 95% KI 1,12-1,40; p=0,00001) und Mortalität (OR 1,32; 95% KI 1,19-1,47); p<0,00001) bei NITDM verglichen mit NDM festgestellt [34]. Die koronare Revaskularisation (PCI und CABG) geht also insgesamt mit einem erhöhten Kurz- und Langzeit-Risiko bezüglich MACE und einer erhöhten Mortalität für Patienten mit Diabetes einher. Eine Reduktion des Endpunktes „koronare Revaskularisierung“, wie in der SUSTAIN 6 Studie beobachtet, macht damit auch die positive Beeinflussung des kardiovaskulären Krankheitsverlaufs bei Diabetes Patienten deutlich.

Die Risikoreduktion für den Endpunkt „koronare Revaskularisierung“ wurde in der IQWiG-Stellungnahme nicht berücksichtigt und auch nicht bewertet. Aufgrund des Versorgungskontextes hält Novo Nordisk diesen Endpunkt für patientenrelevant.

In der Studie SUSTAIN 6 wurde unter Semaglutid + SoC im Vergleich zur Kontrollgruppe auch eine statistisch signifikante Risikoreduktion für den Endpunkt „periphere Revaskularisierung“ zugunsten von Semaglutid beobachtet.

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

Laut der Deutschen Gesellschaft für Angiologie stieg die Inzidenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) in Deutschland von 2,67 % aller Hospitalisierungen im Jahr 2005 auf 3,0 % (p < 0,0001) im Jahr 2009 [35, 36]. Dieses Ergebnis ist mit Blick auf die Prävalenz einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) in Deutschland klinisch höchst relevant.

Bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie (*critical limb ischemia* – CLI) liegt die Wiedereinweisungsrate nach der Entlassung aus der stationären Behandlung (nach der Revaskularisation) nach 30 Tagen bei 24 % [37]. Von 479.471 Entlassungen aus der stationären chirurgischen Behandlung in

Für die Nutzenbewertung von Semaglutid für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet liegt nur die Studie SUSTAIN 6 vor, die ausschließlich Diabetes mellitus Typ 2 Patienten ab einem Alter von 50 Jahren und mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung untersucht.

Die Studie weist Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. So unterschieden sich die HbA1c-Werte im Verlauf der Studie zwischen den Behandlungsarmen deutlich. Beispielsweise betrug zu Woche 16 der Unterschied der HbA1c-Werte zwischen dem Interventions- und den Vergleichsarmen ca. 1,2 % und zu Ende der Behandlungsphase nach 104 Wochen lag dieser Unterschied bei etwa 1 %. Der durchschnittliche HbA1c-Wert lag in den Vergleichsarmen durchweg im Bereich von circa 8 % oder höher, während er in den Semaglutid-Armen bei etwa 7,2 % bis 7,5 % lag. Dies legt die Vermutung nahe, dass die in der Studie durchgeführte Therapieintensivierung im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können. Zudem wurde das Therapieziel eines mittleren HbA1c-Werts von 7,0 %, sofern patientenindividuell adäquat, insbesondere im Vergleichsarm nicht erreicht.

Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

3.004 amerikanischen Krankenhäusern betrug die Wiedereinweisungsrate innerhalb von 30 Tagen nach der Operation 13,1 % [35, 38].

Die Analysen der „*Nationwide Readmissions Database*“ konnten zeigen, dass die Wiedereinweisung von Patienten nach einem endovaskulären Eingriff aufgrund einer CLI in den Jahren 2013 bis 2014 in den USA bei 20,4 % lag (ungeplante Einweisungen innerhalb von 30 Tagen 17,6 %) [39, 40].

Die häufigsten Ursachen für eine Wiedereinweisung waren Infektionen (23,5 %), Infektionen assoziiert mit der Revaskularisation (14,7 %), persistierende oder wiederauftretende pAVK (22,2 %), kardiale Beschwerden (11,4 %), Komplikationen aufgrund des Eingriffes (11 %; 28 %) und endokrinologische Beschwerden (5,7 %) [39, 40].

Eine finnische Studie an 100 Patienten konnte zeigen, dass nach einer perkutanen transluminalen Angioplastie einer CLI, 11 % der Patienten eine Bypass-Operation aufgrund einer nicht erfolgreichen endovaskulären Revaskularisation benötigten [41, 42]. Auch in einer weiteren Studie aus Italien lag die Rate der nicht erfolgreichen Angioplastien bei 11 % [43].

In fünf analysierten Studien lag 30 Tage nach einem endovaskulären Eingriff die Anzahl an Amputationen bei 3,5 % [42].

Die perioperative Mortalität nach endovaskulären Eingriffen lag in 33 bewerteten Studien im Median bei 1 %. Im Vergleich dazu lag die Mortalität nach einer offenen Operation (Bypass) nach einem Jahr in 15 untersuchten Studien im Median bei 20 % und nach 5 Jahren bei 50,5 % [42].

Die Reduktion der Notwendigkeit der Durchführung einer peripheren Revaskularisation bei pAVK und Diabetes kann aus Sicht von Novo Nordisk als Prognoseverbesserung dieser Population angesehen werden.

Die Risikoreduktion für den Endpunkt „periphere Revaskularisierung“ wurde in der IQWiG-Stellungnahme nicht berücksichtigt und auch nicht bewertet. Aufgrund des Versorgungskontextes hält Novo Nordisk diesen Endpunkt für patientenrelevant.

3. Ergebnisse und Einordnung des Endpunktes „Neue oder sich verschlechternde Nephropathie“

In der tabellarischen Aufstellung der Endpunkte (Tabelle 18) wird der Endpunkt „Neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ nicht berücksichtigt.

In der Studie SUSTAIN 6 wurde für den Endpunkt „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ unter Semaglutid + SoC im Vergleich zur Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Risikoreduktion um ca. 40 % zugunsten von Semaglutid beobachtet.

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

Der kombinierte Endpunkt „EAC-bestätigte Zeit bis zum ersten Auftreten einer neuen oder sich verschlechternden adjudizierten Nephropathie“ war definiert als das Auftreten mindestens eines der Ereignisse

- Neu auftretende, persistente Makroalbuminurie (> 300 mg in 24 h-Sammelurin oder > 300 mg/g Kreatinin in einer Stichprobe) oder
- Andauernde Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und Kreatinin-Clearance (MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) ≤ 45 mL/min/1,73 m²) (vom IQWiG bezeichnet als „Nierenversagen“) oder
- Kontinuierliche Nierenersatztherapie (ohne akute reversible Ursache) oder
- Tod durch akutes Nierenversagen.

Sowohl der kombinierte Endpunkt als auch das Ereignis „Makroalbuminurie“ fehlen in der tabellarischen Aufführung (Tabelle 18) der Nutzenbewertung des IQWiG, obwohl es sich bei „Makroalbuminurie“ und damit auch beim kombinierten Endpunkt „Nephropathie“ um patientenrelevante Endpunkte handelt.

Gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“ [44] ist die Nierenerkrankung eine der häufigsten und gefährlichsten Komplikationen, welche 20 –40 % aller Patienten mit Diabetes (definiert ab Mikroalbuminurie) im Krankheitsverlauf entwickeln. Im fortgeschrittenen Stadium führt sie ohne Nierenersatztherapie zum Tod. Die Mikroalbuminurie selber ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung. Patienten mit einer Makroalbuminurie weisen eine progressive Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) auf. Patienten mit einer Mikroalbuminurie haben meist eine stabile Nierenfunktion, sie haben jedoch bereits ein erhöhtes Risiko eine Makroalbuminurie und Niereninsuffizienz zu entwickeln. Eine Albuminurie und ein Nierenfunktionsverlust sind zusätzlich unabhängige Risikomarker für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [44].

Eine neue oder sich verschlechternde Nephropathie ist von Beginn des Stadiums der Mikroalbuminurie gemäß AM-NutzenV [45] patientenrelevant, da eine Verringerung der Progression eine Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt. Dies hat der G-BA insofern bestätigt, da er die Operationalisierung des mikrovaskulären Endpunktes „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ in der Studie SUSTAIN 6 gemäß Beratungsgespräch zur Nutzenbewertung von Semaglutid (Vorgangsnummer 2017-B-214) [10] als für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid geeignet einschätzt.

Für T2DM-Patienten mit bestehender Nierenfunktionsstörung sind die antidiabetischen Behandlungsoptionen eingeschränkt; insbesondere da die Anwendung von SGLT-2 Inhibitoren nicht

möglich ist, da deren Wirkmechanismus von der Nierenfunktion abhängt. Im Gegensatz dazu ist Semaglutid auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geeignet.

Die unter Semaglutid + SoC erreichte Risikoreduktion für den Endpunkt „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ wurde im Bericht des IQWiG nicht berücksichtigt und auch nicht bewertet. Aufgrund des Versorgungskontextes hält Novo Nordisk diesen Endpunkt für patientenrelevant.

4. Ergebnisse und Einordnung des Endpunktes „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“

In der Studie SUSTAIN 6 trat bei 50 Patienten (3,03 %) unter Behandlung mit Semaglutid + SoC und 29 Patienten (1,76 %) mit Placebo + SoC mindestens eine Komplikation bei diabetischer Retinopathie auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zuungunsten von Semaglutid.

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

Die Analyse der einzelnen Zielereignisse des kombinierten Endpunktes (Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation oder Glaskörperblutung oder Behandlung mit intravitrealen Agenzien oder Diabetes-bedingte Erblindung) ergab für alle Zielereignisse ein Ungleichgewicht zuungunsten von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC. **Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde jedoch einzig für die „Notwendigkeit einer Photokoagulation“ festgestellt. Es wurde nur eine sehr geringe Anzahl Diabetes-bedingter Erblindungen** (gemäß EAC-Kriterien definiert als eine Sehschärfe nach Snellen von oder unter 20/200 [6/60] und einem Gesichtsfeld von 20° oder kleiner, beides jeweils im besseren Auge festgestellt) beobachtet. So trat eine EAC-bestätigte Diabetes-bedingte Erblindung bei fünf Patienten (0,3 %) unter Behandlung mit Semaglutid + SoC und bei einem Patienten (0,1 %) in der Kontrollgruppe auf. Basierend auf den letzten verfügbaren *Follow-Up* Daten zeigten drei der mit Semaglutid + SoC behandelten Patienten in Nachuntersuchungen eine klinisch signifikante

Verbesserung des Sehvermögens und wurden gemäß EAC-Definition nicht länger als blind eingestuft. **Es gab also unter den mit Semaglutid + SoC behandelten Patienten, für die *Follow-Up* Daten erhoben werden konnten, keinen Fall von irreversibler Blindheit oder langfristigem Verlust der Sehschärfe.**

Das statistisch signifikant erhöhte Risiko für eine Verschlechterung der Retinopathie ist in der Studie SUSTAIN 6 bei Patienten mit einer **vorbestehenden Retinopathie und einer begleitenden Insulinbehandlung aufgetreten**. Zudem hatten die betroffenen Patienten eine lange Diabetesdauer und einen hohen Ausgangs-HbA_{1c}-Wert (Modul 4E und [46]).

Mögliche Erklärungsansätze für die beobachtete Imbalance sind eine vorbestehende Retinopathie mit Risiko einer Progression oder eine als *early worsening of diabetic retinopathy* (EWDR) bezeichnete vorübergehende Verschlechterung der Retinopathie. Eine EWDR geht oft einher mit einer abrupten und starken HbA_{1c}-Senkung [46].

In der deutschen Versorgungsleitlinie zu Netzhautkomplikationen bei Diabetes [47] wird eine engmaschige Überwachung von Patienten mit diabetischer Retinopathie und einem erhöhten Risiko für eine Progression (Verschlechterung) empfohlen. Die Handlungsempfehlungen in der Fachinformation von Ozempic® [11] in Bezug auf eine engmaschige Überwachung von Hochrisikopatienten mit vorbestehender Retinopathie und Insulinbehandlung entsprechen somit genau den Behandlungsempfehlungen dieser wichtigen Versorgungsleitlinie zur Behandlung von diabetischen Patienten mit Netzhautkomplikationen.

5. Ergebnisse und Einordnung des Endpunktes „Änderung des HbA_{1c}“

Der Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}“ wird in der Nutzenbewertung (Tabelle 21) lediglich ergänzend aufgeführt.

In der Studie SUSTAIN 6 betrug die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Woche 104 unter Behandlung mit

Semaglutid + SoC -1,26 %-Punkte, bei den Patienten mit Placebo + SoC -0,39 %-Punkte. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid und gemessen an der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g klinisch relevant.

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

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

Eine unzureichende Blutzuckerkontrolle ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert [48-51]. Daher ist die Vermeidung hoher Blutzuckerwerte als Maßnahme zur Risikoreduktion für das Auftreten von Folgekomplikationen als patientenrelevant anzusehen.

Bei Menschen mit T2DM soll zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA_{1c}-Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele angestrebt werden. Dieses „individuell vereinbarte Therapieziel“ kann sowohl aus medizinischen als auch aus individuellen Gründen des Patienten vom Zielkorridor abweichen [15].

Niedrige Blutzuckerwerte können jedoch mit einem höheren Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien assoziiert sein [52]. Um Veränderungen des HbA_{1c}-Wertes sinnvoll interpretieren zu können, ist daher eine gleichzeitige Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien sinnvoll [53, 54].

Nach Ansicht von Novo Nordisk ist die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes somit patientenrelevant und sollte daher in der Nutzenbewertung nicht nur ergänzend dargestellt, sondern bei der Bestimmung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.

6. Ergebnisse und Einordnung des Endpunktes „Änderung des Körpergewichts“

Der Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ wird in der Nutzenbewertung (Tabelle 21) lediglich ergänzend aufgeführt.

Die mittlere Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 104 betrug in der Studie SUSTAIN 6 bei Patienten mit Semaglutid + SoC-Behandlung -4,23 kg und bei Patienten mit SoC + Placebo -0,57 kg. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid.

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

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

Aus Sicht von Novo Nordisk ist eine Veränderung des Körpergewichts durchaus patientenrelevant, weil eine Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten mit T2DM mit einer Verringerung der Morbidität (bzgl. Schlafapnoe-Syndrom, Urininkontinenz und Depression), kardiovaskulären Risikofaktoren sowie der Mortalität assoziiert ist.

Eine Gewichtsreduktion steht außerdem in engem Zusammenhang mit der Lebensqualität der häufig schon übergewichtigen Patienten mit T2DM, da eine mögliche weitere Gewichtszunahme unter einer antidiabetischen Therapie für den Patienten physisch und psychisch belastend sein kann und in der Regel einen vergleichbaren Stellenwert wie die Blutzuckerkontrolle hat. Die Patientenrelevanz des Endpunkts „Veränderung im Körpergewicht“ zeigt sich auch in der von der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG), der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) und der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) gemeinsam herausgegebenen S3-Leitlinie zur „Prävention und Therapie der Adipositas“ [55].

Hier werden die Evidenz zu Gesundheitsrisiken, die mit Übergewicht bzw. Adipositas assoziiert sind, sowie die Evidenz zu den Vorteilen, die mit einer Gewichtsreduktion verbunden sind, zusammengefasst.

Die in dieser Leitlinie aufgeführte aktuelle medizinische Evidenz spiegelt die mit Übergewicht bzw. Adipositas assoziierten erhöhten Gesundheitsrisiken, z.B. im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen (Schlaganfall, koronare Herzkrankheit, Bluthochdruck),

gastrointestinaler Erkrankungen (Erkrankungen der Gallenblase, gastroösophageale Refluxkrankheit, hepatische, biliäre und pankreatische Erkrankungen, Darm- und Ösophagus Adenokarzinom), Gallenblasen- und Bauchspeicheldrüsenkrebs) oder auch degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates (Rückenbeschwerden, Knie- und Hüftgelenkarthrose sowie das Risiko für Gelenkersatz aufgrund einer Arthrose), wider [55].

Nach Ansicht von Novo Nordisk ist die Veränderung im Körpergewicht (Reduktion) somit patientenrelevant und sollte daher in der Nutzenbewertung nicht nur ergänzend dargestellt, sondern bei der Bestimmung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.

7. Ergebnisse und Einordnung des Endpunktes „SF-36v2“

Der Endpunkt „SF-36v2“ wird in der Nutzenbewertung (Tabelle 20) lediglich aufgeführt, jedoch nicht bewertet und zur Ableitung eines Zusatznutzens von Semaglutid berücksichtigt.

Körperliche Summenskala (SF-36v2-PCS)

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

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

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

Psychische Summenskala (SF-36v2-MCS)

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

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

Der SF-36 ist ein generischer und international anerkannter Fragebogen zur Einschätzung der Lebensqualität durch den Patienten [56].

Dieses Messinstrument bildet die folgenden acht Dimensionen mit insgesamt 36 Fragen zur allgemeinen Gesundheit ab, die wiederum in der physischen (*Physical Component Score*, PCS) und mentalen (*Mental Component Score*, MCS) Summenskala zusammengefasst werden [57-59].

Der Endpunkt „SF-36v2“ sollte daher bewertet und zur Ableitung eines Zusatznutzens von Semaglutid berücksichtigt werden.

8. Ergebnisse und Einordnung des Endpunktes „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“

Der Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ wird in der Nutzenbewertung (Tabelle 19) lediglich aufgeführt, jedoch nicht bewertet und zur Ableitung eines Zusatznutzens von Semaglutid berücksichtigt.

In der Studie SUSTAIN 6 wurde für das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Semaglutid beobachtet. So war das Risiko, ein SUE zu erleiden, unter Semaglutid + SoC um ca. 10 % geringer als unter Placebo + SoC.

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

Die in Modul 4E des Dossiers dargestellte Sensitivitätsanalyse der SUE (Gesamtrate) zeigt, dass der Vorteil zugunsten von Semaglutid

+ SoC nicht ausschließlich auf den in Morbiditätsendpunkten abgebildeten Ereignissen beruht.

So war das Risiko, ein SUE zu erleiden, auch nach Ausschluss der System Organ Class (SOC) „Herzerkrankungen“ unter der Therapie mit Semaglutid + SoC weiterhin statistisch signifikant geringer als unter Placebo + SoC.

RR, 95 %-KI, p-Wert: 0,89 [0,81; 0,99], 0,0284

Dabei ist zu bedenken, dass jeweils alle Ereignisse des SOC abgezogen wurden, obwohl in den Morbiditätsendpunkten meist Endpunkte erhoben worden sind, die nur einzelnen PT entsprechen. Die Analyse abzgl. der Morbiditätsendpunkte ist somit sehr konservativ.

Der Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ sollte daher bewertet und zur Ableitung eines Zusatznutzens von Semaglutid berücksichtigt werden.

9. Ergebnisse und Einordnung des Endpunktes „Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE“

Der Endpunkt „Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE“ wird in der Nutzenbewertung (Tabelle 19) lediglich aufgeführt, jedoch nicht bewertet und zur Ableitung eines Zusatznutzens von Semaglutid berücksichtigt.

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

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

Eine Aufschlüsselung nach SOC ergab, dass der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hauptsächlich auf vorzeitigem Therapieabbrüchen aufgrund gastrointestinaler UE beruhte. Für weitere unerwünschte Ereignisse, die zum vorzeitigem

Therapieabbruch führten, zeigte sich dagegen auf SOC-Ebene kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

10. Ergebnisse und Einordnung des Endpunktes „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“

Der Endpunkt „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC) wird in der Nutzenbewertung (Tabelle 19) lediglich aufgeführt, jedoch nicht bewertet und zur Ableitung eines Zusatznutzens von Semaglutid berücksichtigt.

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

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten in der Studie SUSTAIN 6 unter der Behandlung mit Semaglutid häufiger auf, als unter Placebo, typisch für die Klasse der GLP-1 Rezeptor-Agonisten.

Die häufigsten gastrointestinalen Ereignisse waren Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen. Seltener traten dagegen die gastrointestinalen Ereignisse Obstipation, Dyspepsie, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch und verminderter Appetit auf. Dies führte dabei aber nicht zu einer Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, jedoch zu einer höheren Rate vorzeitiger Therapieabbrüche (Modul 4E).

Die oben genannten gastrointestinalen Ereignisse waren dabei vom Schweregrad mehrheitlich mild bis moderat.

In Woche 12 zeigten sich im Semaglutid Behandlungsarm bei ca. 20 % der Patienten gastrointestinale Ereignisse, der Anteil der Patienten nahm aber bis Studienende kontinuierlich auf etwa 12 %

ab. Im Vergleich lag der Anteil im Placebo-Arm konstant bei ca. 6-10 %.

In der Gesamtschau der gastrointestinalen Ereignisse unter Semaglutid Behandlung bleibt festzuhalten, dass diese mehrheitlich von mildem bis moderaten Schweregrad waren und von vorübergehender Natur, gut behandelbar sowie reversibel sind. Auch sollte bei der Gesamtaussage zum Zusatznutzen berücksichtigt werden, dass sich die unter Semaglutid berichteten gastrointestinalen Ereignisse ebenfalls im Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse wiederfinden und es somit zu einer doppelten Betrachtung dieser Ereignisse und zu einer Überschätzung von Schadensaspekten im Rahmen der Zusatznutzenbewertung von Semaglutid kommt.

Derartige Ereignisse können daher nicht mit vergleichbarer Wertigkeit gegen Ereignisse wie:

- die Reduktion von *Major Adverse Cardiovascular Events* (Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)),
- speziell die Reduktion von nicht tödlichen Schlaganfällen,
- die Reduktion von koronaren und peripheren Revaskularisierungen,
- die Reduktion neuer oder sich verschlechternder Nephropathien,
- die Reduktion schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

aufgerechnet werden, die während des gesamten Therapiezeitraumes ein erhebliches Risiko darstellen, den Patienten akut gefährden und im äußersten Fall lebensgefährlich sein können und auch langfristige Folgen haben.

Fazit

Insgesamt ergibt sich für die Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ein beträchtlicher Zusatznutzen von

Semaglutid + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC. Dieser Zusatznutzen basiert auf einer kardiovaskulären Risikoreduktion (primärer Endpunkt MACE), speziell der signifikanten Vermeidung nicht tödlicher Schlaganfälle durch Semaglutid + SoC. Positive Tendenzen in weiteren kardiovaskulären Endpunkten wie „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „transiente ischämische Attacke“ unterstützen diese Einschätzung.

Der Zusatznutzen von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC basiert weiter auf der Vermeidung von Nephropathien durch Semaglutid. Während sich bei den mikrovaskulären Endpunkten positive und negative Effekte gegenüberstehen, lässt sich ein geringer Zusatznutzen für Semaglutid + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC weiter aus signifikanten Vorteilen bezüglich der Senkung des HbA_{1c} sowie einer Reduktion des Körpergewichts ableiten.

Bezogen auf die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse zeigt Semaglutid + SoC ein mit Placebo + SoC vergleichbares Sicherheitsprofil. Die kardiovaskuläre Risikoreduktion spiegelt sich auch in einer statistisch signifikanten Reduktion schwerwiegender unerwünschter Ereignisse durch Semaglutid wider. Die für die Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten typischen gastro-intestinalen Nebenwirkungen resultieren in einer erhöhten Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UE; sie führen allerdings nachweislich nicht zu einer Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten.

In der Gesamtbewertung der einzelnen Endpunktkategorien ist eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT festzustellen, die sich in einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen äußert. Entsprechend § 5 Absatz 7 Nr. 2 AM-NutzenV [45] liegt für Semaglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko damit ein Beleg für einen

	beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT Placebo + SoC vor.	
S.73	<p><i>Zitat aus der Nutzenbewertung</i></p> <p>„Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die laut pU bei dieser Auswertung der gepoolten Dosisarme (im Rahmen der Zusatzanalysen) berücksichtigt wurden, unterscheidet sich von der, die im Studienbericht bei der Auswertung je Dosis angegeben wird. Daher ist unklar, ob tatsächlich, wie vom pU angegeben, alle Patientinnen und Patienten in die Analyse eingingen“</p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>Aus Sicht von Novo Nordisk ist die Patientenpopulation, die für die im Dossier dargestellten Auswertungen herangezogen wurde, im Modul 4E sorgfältig dargestellt. So wurde für alle <i>post-hoc</i> Analysen im Dossier das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) und der <i>In-Trial</i> Beobachtungszeitraum herangezogen.</p> <p>Eventuelle Abweichungen zu Auswertungen im Studienbericht ergeben sich dadurch, dass im Rahmen der Planung und Auswertung der Studie SUSTAIN 6 verschiedene Patientenpopulationen und Beobachtungszeiträume definiert wurden. Diese sind im Folgenden näher beschrieben.</p> <p><u>Full Analysis Set (FAS)</u></p> <p>Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden wie randomisiert in der Analyse berücksichtigt; es wird somit dem <i>Intention-to-treat</i>-Prinzip gefolgt.</p> <p><u>Safety Analysis Set (SAS)</u></p> <p>Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Behandlung erhalten haben (Semaglutid oder Placebo). Ausgewertet werden sie nach der Intervention, die sie für den Großteil der Behandlungsphase erhalten haben. Die</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Patienten werden somit nicht nach dem ITT-Prinzip, sondern nach ihrer Behandlung ausgewertet.

In-trial-Beobachtungszeitraum

Der *In-trial*-Beobachtungszeitraum umfasst alle Ereignisse, die am oder nach dem Tag der Randomisierung bis einschließlich zum Tag des Studienendes (letzter Besuchszeitpunkt) eintraten. Für Patienten, die die Studie tatsächlich beendet haben, ist das Studienende definiert als die für den Patienten geplante Visite zu Studienende oder Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben oder *Lost to follow-up* waren, ist das Studienende definiert als der letzte direkte Kontakt des Patienten zum Studienzentrum.

On-treatment-Beobachtungszeitraum

Der *On-treatment*-Beobachtungszeitraum ist ein Teil des *In-trial*-Beobachtungszeitraums und umfasst alle Ereignisse von der ersten Dosis bis zu einem Endpunkt-spezifischen Enddatum. Dieser Beobachtungszeitraum wurde im Rahmen des Dossiers nicht weiter berücksichtigt.

Die korrekte Anzahl der Patientinnen und Patienten, die für die Auswertung der gepoolten Dosisarme (im Rahmen der Zusatzanalysen) im Dossier für die Endpunkte HbA_{1c} (Dossier M4 E, Tabelle 4-56), Gewicht (Dossier Modul 4E, Tabelle 4-59) und SF-36 (Dossier M4 E, Tabelle 4-68/4-70) herangezogen wurden, können u.a. den folgenden Tabellen im Studienbericht entnommen werden:

- 15.2.153 HbA_{1c} by treatment week - change from baseline - descriptive statistics - in-trial - full analysis set
- 15.2.206 Body weight by treatment week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set
- 15.2.524 SF-36 by treatment week - descriptive statistics - in-trial - full analysis set.

Fazit

	<p>Für das Dossier wurden die Ergebnisse der FAS-Population und deren Ereignisse während des <i>In-trial</i>-Beobachtungszeitraums herangezogen. Dies entspricht einer Auswertung nach dem ITT-Prinzip.</p>	
S. 28	<p><i>Zitat aus der Nutzenbewertung</i></p> <p>„Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation bei der Anwendung von Humaninsulin die Kosten für Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden.“</p> <p>Position von Novo Nordisk</p> <p>Es ist zu begrüßen, dass das IQWiG die in Modul 3B des Dossiers beschriebene Position von Novo Nordisk bestätigt, dass weitere Hilfsmittel wie Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen, Insulinpens sowie Kolbenspritzen zusätzliche und im Rahmen der Insulintherapie zu Lasten der GKV erbringbare Leistungen darstellen, die bei der Kostendarstellung zu berücksichtigen sind.</p> <p>Die entsprechenden Kosten lassen sich jedoch, wie im Dossier ebenfalls beschrieben, nicht spezifizieren, da die Anwendung von beispielsweise Stechhilfen oder Kolbenspritzen patientenindividuell erfolgt und entsprechende belastbare Daten nicht vorliegen (Modul 3B). Eine Quantifizierung der Kosten wurde daher im Dossier nicht vorgenommen. Ungeachtet dessen ist davon auszugehen, dass es im Rahmen der Humaninsulintherapie bei der zVT zu einer Unterschätzung der Kosten für die GKV kommt.</p> <p>Fazit:</p> <p>Im Rahmen der Insulintherapie, fallen weitere GKV-Leistungen an, deren Kosten sich jedoch aufgrund der patientenindividuellen Anwendung nicht quantifizieren lassen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
S. 29	<p><i>Zitat aus der Nutzenbewertung</i></p> <p>„Fragestellung D</p>	Die Optimierung der Insulintherapie sollte in Form einer konventionellen Insulintherapie (Mischinsulin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie unter Berücksichtigung

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zu bewertende Therapie und für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind überschätzt, da der Verbrauch von Humaninsulin zu hoch angesetzt ist. Der pU gibt zwar Kosten für die ICT jeweils in Kombination mit Empagliflozin und Liraglutid an, jedoch sind die Kombinationen nicht Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit werden sie nicht bewertet.“

Position von Novo Nordisk

In Modul 3D des Dossiers wird für Patienten *ohne* hohes kardiovaskuläres Risiko seitens Novo Nordisk weder die intensivierete konventionelle Insulintherapie (ICT) in Kombination mit Empagliflozin noch die ICT in Kombination mit Liraglutid als zVT aufgeführt. Für diese Patienten stellt aus unserer Sicht die Optimierung des Humaninsulinregimes, ggf. in Kombination mit Metformin, die zVT dar.

Aus Sicht von Novo Nordisk stellt die „Optimierung des Humaninsulinregimes, ggf. in Kombination mit Empagliflozin oder mit Liraglutid“, wie in Modul 3E beschrieben, die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten *mit* hohem kardiovaskulärem Risiko dar.

Die Optimierung des Humaninsulinregimes wird in Anlehnung an den Beschluss des G-BA zu der Wirkstoffkombination Insulin glargin/Lixisenatid [60] u. a. über die Therapieregime konventionelle Humaninsulintherapie + ggf. orales Antidiabetikum (OAD) (hier: Empagliflozin) oder GLP-1 Rezeptor-Agonist (hier: Liraglutid) sowie der ICT + ggf. OAD oder GLP-1 Rezeptor-Agonist operationalisiert. Der fehlenden Darstellung der OAD- bzw. GLP-1 Rezeptor-Agonisten-Komponente im Rahmen der Kostendarstellung kann aus Sicht von Novo Nordisk nicht gefolgt werden. Zwar mag die Gabe eines OAD oder GLP-1-Agonisten im Rahmen der ICT nicht regelhaft indiziert sein, jedoch ist sie weder vollständig ausgeschlossen noch kontraindiziert. Dies wurde auch im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß § 8 AM-NutzenV (Vorgangsnummer

der individuellen Lebenssituation des Patienten erfolgen. Im Rahmen einer intensivierten konventionellen Therapie (ICT) gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert.

Aus diesem Grund wird bei der Kostendarstellung der ICT im Beschluss die Kombination mit einem zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittel nicht explizit aufgeführt.

2017-B-214) vom G-BA bestätigt [10]. Diese Kombinationstherapien sind zudem in der deutschen NVL [15] und in der aktuellen DDG-Praxisempfehlung von 2018 [61] nicht ausgeschlossen worden.

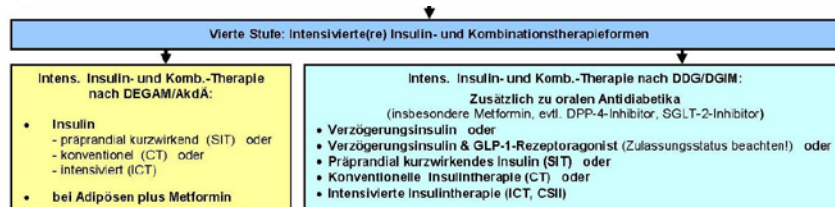


Abbildung 4: Vierte Stufe des Algorithmus zur medikamentösen Therapie des T2DM laut NVL Typ 2 Diabetes mellitus [61].

Fazit:

Die Kosten von Empagliflozin sowie Liraglutid sind, jeweils in Kombination mit einer ICT, für die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zu berücksichtigen.

Literaturverzeichnis

1. G-BA (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. [Zugriff: 20.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf.
2. IQWiG (2017): Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid. [Zugriff: 28.03.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a17-09-bewertung-der-studie-leader-zu-liraglutid-rapid-report.7790.html>.
3. G-BA (2018): 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 – Ertugliflozin/Sitagliptin. [Zugriff: 05.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5387/2018-11-01_AM-RL-XII_Ertugliflozin-Sitagliptin_D-361_TrG.pdf.
4. EMA (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.
5. FDA (2008): Guidance for Industry Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf>.
6. G-BA (2016): Tragende Gründe zum Beschlussentwurf 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. [Zugriff: 22.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4133/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243_TrG.pdf.
7. G-BA (2016): Tragende Gründe zum Beschlussentwurf 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 - Sitagliptin. [Zugriff: 18.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4131/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_TrG.pdf.
8. G-BA (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 15. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL):Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2). [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3662/2019-01-17_DMP-A-RL_Anlage-1-DM-2.pdf.
9. G-BA (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 15. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL):Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2). [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5544/2019-01-17_DMP-A-RL_Anlage-1-DM-2_TrG.pdf.
10. G-BA (2018): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V Beratungsanforderung 2017-B-214 (Wirkstoff: Semaglutid).
11. Novo Nordisk A/S (2018): Ozempic®; Fachinformation. Stand: 10/2018 [Zugriff: 19.02.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Novo Nordisk (2019): Antidiabetic medication clustering SUSTAIN-6 - post-hoc analysis.

13. American Diabetes Association (ADA) (2013): Standards of Medical Care in Diabetes—2013. Diabetes care; 36(Suppl 1):S11-S66.
14. 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.
15. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2013): Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014 (DOI: 10.6101/AZQ/000213). [Zugriff: 19.9.2016]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.
16. IQWiG (2019): Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 01.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2722/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Semaglutid-D-404.pdf.
17. IQWiG (2016): Empagliflozin–Nutzenbewertunggemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 03.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1377/2016-05-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin.pdf.
18. Novo Nordisk (2019): CV medication clustering SUSTAIN-6 - post-hoc analysis.
19. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. (2018): 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J; 39(33):3021-104.
20. 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.
21. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. (2016): Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet (London, England); 387(10022):957-67.
22. IQWiG (2018): Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2 - Berichtsplan. Auftrag: V18-01, Version: 1.0, Stand: 08.08.2018. [Zugriff: 14.09.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/V18-01_Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Diabetes-mellitus-Typ-2_Berichtspl....pdf.
23. Novo Nordisk A/S (2009): Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: 07/2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Boehringer Ingelheim International GmbH (2014): Jardiance® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 01/2019 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und Diabetes DE - Deutsche Diabetes-Hilfe (2018): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019. [Zugriff: 17.02.2019]. URL: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Gesundheitspolitik/20181114gesundheitsbericht_2019.pdf.
26. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und Diabetes DE - Deutsche Diabetes-Hilfe (2016): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2017. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2017.pdf.
27. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und Diabetes DE - Deutsche Diabetes-Hilfe (2017): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2018. URL: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uac>

[t=8&ved=2ahUKEwiN9I-st6TeAhXKC-wKHe2kCPAQFjAAegQICRAC&url=https%3A%2F%2Fwww.diabetesde.org%2Fsystem%2Ffiles%2Fdocuments%2Fgesundheitsbericht_2018.pdf&usq=AOvVaw36ZlloDNXdb_t3IDHF2J0F.](https://www.diabetesde.org/files/documents/2Fgesundheitsbericht_2018.pdf)

28. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (2012): Schlaganfall - DEGAM-Leitlinie Nr. 8. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Leitlinien-Entwuerfe/053-011_Schlaganfall/LL-08_Langfassung_Schlaganfall_final5.pdf.
29. Kompetenznetz Schlaganfall (2019): Kompetenznetz Schlaganfall . Die Symptome. [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/51.0.html>.
30. IQWiG (2019): Themen von A - Z: Schlaganfall. [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/schlaganfall.2078.de.html>.
31. Sitzer M, Neumann-Haefelin T, Berkefeld J, Steinmetz H (2003): Der Schlaganfall – eine Herausforderung für die klinische Forschung. Forschung Frankfurt; (3-4):19-26.
32. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. (2018): 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J; 40(2):87-165.
33. IQWiG (2017): Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 03.01.2018]. URL: <http://iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
34. Li N, Yang YG, Chen MH (2016): Comparing the adverse clinical outcomes in patients with non-insulin treated type 2 diabetes mellitus and patients without type 2 diabetes mellitus following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. BMC cardiovascular disorders; 16(1):238.
35. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin (2015): S3-leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. [Zugriff: 19.02.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003I_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf.
36. Malyar N, Furstenberg T, Wellmann J, Meyborg M, Luders F, Gebauer K, et al. (2013): Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. Eur Heart J; 34(34):2706-14.
37. Jackson BM, Nathan DP, Doctor L, Wang GJ, Woo EY, Fairman RM (2011): Low rehospitalization rate for vascular surgery patients. Journal of vascular surgery; 54(3):767-72.
38. Tsai TC, Joynt KE, Orav EJ, Gawande AA, Jha AK (2013): Variation in surgical-readmission rates and quality of hospital care. The New England journal of medicine; 369(12):1134-42.
39. Kolte D, Kennedy KF, Shishehbor MH, Abbott JD, Khera S, Soukas P, et al. (2017): Thirty-Day Readmissions After Endovascular or Surgical Therapy for Critical Limb Ischemia: Analysis of the 2013 to 2014 Nationwide Readmissions Databases. Circulation; 136(2):167-76.
40. Secemsky EA, Schermerhorn M, Carroll BJ, Kennedy KF, Shen C, Valsdottir LR, et al. (2018): Readmissions After Revascularization Procedures for Peripheral Arterial Disease: A Nationwide Cohort Study. Ann Intern Med; 168(2):93-9.
41. Jämsén T, Manninen H, Tulla H, Matsi P (2002): The final outcome of primary infrainguinal percutaneous transluminal angioplasty in 100 consecutive patients with chronic critical limb ischemia. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR; 13(5):455-63.

42. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, et al. (2016): Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes/metabolism research and reviews*; 32 Suppl 1:136-44.
43. Uccioli L, Gandini R, Giurato L, Fabiano S, Pampana E, Spallone V, et al. (2010): Long-term outcomes of diabetic patients with critical limb ischemia followed in a tertiary referral diabetic foot clinic. *Diabetes care*; 33(5):977-82.
44. Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2015): Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter Langfassung: 1. Auflage Version 6 September 2010, Zuletzt geändert: September 2015. [Zugriff: 13.09.2018]. URL: <https://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/nierenerkrankungen>.
45. BMG (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 23.04.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
46. Vilsboll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simo R, et al. (2018): Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes, obesity & metabolism*; 20(4):889-97.
47. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2015): Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes - Langfassung 2. Auflage, Version 1 September 2015 AWMF-Register-Nr.: nvl-001b. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/dm-netzhautkomplikationen-2aufl-vers1-lang.pdf>.
48. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M (1994): NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes*; 43(8):960-7.
49. Singh S, Loke YK, Furberg CD (2007): Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *Jama*; 298(10):1189-95.
50. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. (2000): Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed)*; 321(7258):405-12.
51. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998): Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet (London, England)*; 352(9131):837-53.
52. The Diabetes Control And Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. (1993): The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*; 329(14):977-86.
53. IQWiG (2009): Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Abschlussbericht). [Zugriff: 02.11.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.

54. IQWiG (2005): Kurzwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloge_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf.
55. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. DDGD, Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V. DGfE, e.V. D (2014): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Version 2.0 [Zugriff: 18.06.2018]. URL: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi44dyzhN3bAhVBKewKHQMoCw0QFggsMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.adipositas-gesellschaft.de%2Ffileadmin%2FPDF%2FLeitlinien%2FS3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014.pdf&usq=AOvVaw0LZSEt4AKQRnbiKHMf9vbV.
56. Ellert U, Kurth B-M (2004): Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz; 47(11):1027-32.
57. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. (1992): Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. BMJ (Clinical research ed); 305(6846):160-4.
58. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD (1996): A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Medical care; 34(3):220-33.
59. Ware JE, Jr., Sherbourne CD (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Medical care; 30(6):473-83.
60. G-BA (2018): 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 – Insulin glargin/Lixisenatid. [Zugriff: 19.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3450/2018-08-16_AM-RL-XII_Insulin-glargin-Lixisenatid_D-346.pdf.
61. Landgraf R, Kellerer M, Aberle J, Fach EM, Gallwitz B, Hamann A, et al. (2018): DDG-Praxisempfehlungen. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie; 13 (Suppl 2):S144-S65.

5.2 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	15. Februar 2019
Stellungnahme zu	Semaglutid/ Ozempic®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Das IQWiG erwähnt, dass die Nutzenbewertung unter Einbindung von externen Sachverständigen und Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erfolgt ist. Über die Darlegung potentieller Interessenskonflikte hinaus erfolgt keine genauere Information über die Beratungsinhalte.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>Es wäre wünschenswert, wenn die relevanten Ergebnisse dieser Konsultationen transparent in der Nutzenbewertung dargestellt würden.</i></p>	<p>Es können keine Angaben zu den von IQWiG angefragten Betroffenen bzw. Patientenorganisationen gemacht werden.</p>

5.3 Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V.

Datum	19.02.2019
Stellungnahme zu	Dossierbewertung A18-75 Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2)
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. Oliver Schnell Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg oliver.schnell@lrz.uni-muenchen.de</p> <p>Prof. Dr. Hellmut Mehnert Ehrevorsitzender Dachverband Endokrinologie/Diabetologie und Ehrevorsitzender Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg</p> <p>Prof. Dr. Rüdiger Landgraf Bevollmächtigter des Vorstands Deutschen Diabetes-Stiftung Gaißacherstrasse 18 81371 München</p> <p>Priv.-Doz. Dr. Martin Füchtenbusch Internist – Endokrinologie und Diabetologie Diabeteszentrum am Marienplatz, München und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München</p> <p>Priv.-Doz. Dr. Michael Hummel Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) damit beauftragt eine Dossierbewertung des Wirkstoffs Semaglutid (Ozempic®) in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zur Bestimmung eines Zusatznutzens auszuarbeiten. In der am 01.02.2019 veröffentlichten Dossierbewertung kommt das IQWiG zu der Auffassung, dass Semaglutid (Ozempic®) gegenüber der Vergleichstherapie keinen Zusatznutzen bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 hat [1].</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Das IQWiG kommt in seinem Dossierbericht zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Semaglutid (Ozempic®) nicht belegt sei, da die vom pharmazeutischen Unternehmen (pU) aufgeführte Studie SUSTAIN-6 nicht den Anforderungen des GBA bezüglich einer „Standardtherapie“ entspreche und daher die Ergebnisse zum kardiovaskulären Outcomes nicht ausgewertet werden könnten. Das IQWiG führt an, dass eine Therapieeskalation – sowohl mit Blick auf die glykämische Kontrolle als auch mit Blick auf den Blutdruck – nicht ausreichend umgesetzt wurde. Das IQWiG schließt daher, dass „die Ergebnisse der Studie SUSTAIN-6 [...] daher nicht auf den Wirkstoff Semaglutid bezogen werden [können], sondern [...] potenziell allein durch die unzureichende Behandlung im Vergleichsarm bedingt [sind]“ [1].</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Die Autoren dieser Stellungnahme stimmen mit dieser Einschätzung nicht überein und möchten im Folgenden auf die vom</p>	<p>In Anbetracht der vorgenommenen Anpassungen in der antidiabetischen Therapie im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 durch die zusätzliche Gabe</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG aufgeführten Aspekte gegen eine vollumfängliche Auswertbarkeit der SUSTAIN-6 Studie zu Semaglutid (Ozempic®) eingehen. Sie schlagen vor, die Ergebnisse der SUSTAIN-6 Studie zur Bestimmung eines Zusatznutzens vollumfänglich in die Dossierbewertung des Wirkstoffs Semaglutid (Ozempic®) in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 mit einzubeziehen.</p>	<p>von (weiteren) blutzuckersenkenden Medikamenten zur Sicherstellung einer patientenindividuellen optimalen glykämischen Kontrolle ist insgesamt davon auszugehen, dass die Patienten entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund der Tatsache, dass in der Studie Endpunkte zur kardiovaskulären Sicherheit in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten untersucht wurden, wird die SUSTAIN 6 Studie für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.</p>
<p>Kardiovaskuläre Komplikationen stellen die häufigste Todesursache bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dar [2]. Das Risiko für eine koronare Herzerkrankung ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 um den Faktor 2 bis 4 erhöht, die mittlere Lebenserwartung um 6 bis 7 Jahre verkürzt [3]. Die immer noch vorhandene Übersterblichkeit von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 ist – abgesehen vom Alter – abhängig von der Güte der Stoffwechseleinstellung, dem Blutdruck und der Nierenfunktion [4].</p> <p>Bei kardiovaskulären Endpunktstudien (CVOTs) wie SUSTAIN-6 handelt es sich um Sicherheitsstudien zu neuen glukosesenkenden Therapieformen, die primär darauf ausgelegt sind eine nicht-Unterlegenheit gegenüber Placebo zusätzlich zur Standardtherapie mit Blick auf kardiovaskuläre Sicherheit zu zeigen. Ziel der kardiovaskulären Endpunktstudien ist daher nicht, Unterschiede im HbA1c-Wert zwischen den Behandlungsgruppen zu evaluieren. Um standardisiert einen substanzspezifischen Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko zeigen zu können, sollten eher vergleichbare HbA1c-Werte erreicht werden [5].</p>	<p>Gemäß Studienprotokoll sollten die Prüfarzte, die verblindet waren, die antidiabetische Medikation zur Erreichung einer optimalen glykämischen Kontrolle patientenindividuell nach den Vorgaben der Therapieempfehlungen anpassen. In diesem Zusammenhang wurden die Prüfarzte mehrfach an den unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse glykämischen Zielwert von 7,0% sowie die geltenden Therapieempfehlungen der ADA und EASD erinnert. Im Studienverlauf erhielten im Semaglutid-Arm 20,1% der Patienten eine zusätzliche antidiabetische Therapie, während der Anteil der Patienten im Vergleichsarm doppelt so hoch war (40,6%). Hiervon wurde im Semaglutid-Arm bei 9,4% der Patienten eine Insulintherapie initiiert oder angepasst, im Vergleichsarm dagegen bei 24,0%</p> <p>Bezogen auf die Therapieoptimierung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin erhielten 13 % der Patienten in den Semaglutid-Armen bzw. 24 % der Patienten in den Vergleichsarmen andere Antidiabetika als Insulin. Auch mit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Damit unterscheiden sie sich ganz wesentlich von den „klassischen“ Endpunktstudien wie UKPDS [6], ACCORD [7, 8] und ADVANCE [9], die untersuchten, ob sich durch Senkung der Blutglukose kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren lassen.</p> <p>Vor diesem studiensystematischen Hintergrund ist der Einwand des IQWiG, die Therapie sei in SUSTAIN-6 nicht in erforderlicher Weise gesteigert worden, schlichtweg unverständlich. Das Design der Sicherheitsstudien wurde von den großen internationalen Zulassungsbehörden Food and Drug Administration (FDA) und European Medicines Agency (EMA) so vorgegeben, die Durchführung der SUSTAIN-6 Studie erfolgte entsprechend diesen Vorgaben.</p>	<p>diesen blutzuckersenkenden Therapien wurden im Vergleich mehr Patienten in der Vergleichsgruppe als mit Semaglutid behandelt.</p>
<p>Das IQWiG hatte bereits bei der Nutzenbewertung von Empagliflozin in vergleichbarer formaler Weise gegen einen Zusatznutzen einer neuen glukosesenkenden Therapie argumentiert und zunächst eine Auswertung der Studienergebnisse abgelehnt [10]. Daraufhin forderte der GBA 2016 das IQWiG noch einmal dazu auf, die Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME Studie vollständig auszuwerten, sodass eine Bewertung erfolgen könne [11].</p> <p>Der GBA wies in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Empagliflozin darauf hin, dass berücksichtigt werden sollte, „dass in der Studie ein Patientenkollektiv eingeschlossen wurde, bei dem aufgrund des Alters sowie bestehender Komorbiditäten und manifester kardiovaskulärer Erkrankung eine intensiviertere antidiabetische</p>	<p>In Anbetracht der vorgenommenen Anpassungen in der antidiabetischen Therapie im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 durch die zusätzliche Gabe von (weiteren) blutzuckersenkenden Medikamenten zur Sicherstellung einer patientenindividuellen optimalen glykämischen Kontrolle ist insgesamt davon auszugehen, dass die Patienten entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund der Tatsache, dass in der Studie Endpunkte zur kardiovaskulären Sicherheit in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten untersucht wurden, wird die SUSTAIN 6 Studie für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie ggf. nicht angezeigt ist“. Weiterhin wurde formuliert, dass „die Studie multi-national und multi-kontinental durchführt wurde, [und daher] nicht von einem einheitlichen Standard ausgegangen werden [kann]“ [12, 13].</p>	
<p>Die Autoren dieser Stellungnahme sind der Ansicht, dass sich auch vor diesem Hintergrund das IQWiG einer inhaltlichen Auseinandersetzung mit den Ergebnissen der kardiovaskulären Endpunkte der SUSTAIN-6 Studie nicht verschließen kann.</p>	<p>Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Patienten gemäß den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden, und dementsprechend eine patientenindividuelle optimale glykämische Kontrolle sichergestellt wurde. Daher wird die Studie für entsprechenden Patientengruppen für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
<p>Das IQWiG bezeichnet die glukosesenkende Behandlung der Teilnehmer der SUSTAIN-6 Studie als „inadäquat“, da eine ausreichende Therapieeskalation trotz Bedarf nicht erkennbar sei [1]. Die Autoren dieser Stellungnahme widersprechen dem Dossierbericht des IQWiG, da die Studie entsprechend den Vorgaben der internationalen Zulassungsbehörden FDA und EMA durchgeführt und genehmigt wurde und demnach nicht als „inadäquat“ bezeichnet werden kann. Auch weisen die Autoren darauf hin, dass berücksichtigt werden sollte, dass in der Studie ein Patientengruppe eingeschlossen wurde, bei der aufgrund des Alters sowie bestehender Komorbiditäten und manifester kardiovaskulärer Erkrankung eine intensiviertere antidiabetische Therapie ggf. nicht angezeigt ist.</p>	<p>In Anbetracht der vorgenommenen Anpassungen in der antidiabetischen Therapie im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 durch die zusätzliche Gabe von (weiteren) blutzuckersenkenden Medikamenten zur Sicherstellung einer patientenindividuellen optimalen glykämischen Kontrolle ist insgesamt davon auszugehen, dass die Patienten entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden.</p> <p>Die Studie weist Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. So unterschieden sich die HbA1-Werte im Verlauf der Studie zwischen den Behandlungsarmen deutlich. Beispielsweise betrug zu Woche 16 der Unterschied der HbA1c-Werte zwischen dem Interventions- und den Vergleichsarmen ca. 1,2 % und zu Ende der Behandlungsphase nach 104 Wochen lag dieser Unterschied bei etwa 1 %. Der durchschnittliche HbA1c-Wert lag in den Vergleichsarmen durchweg im Bereich von circa 8 % oder höher, während er in den Semaglutid-Armen bei etwa 7,2 % bis 7,5 % lag. Dies legt die Vermutung nahe, dass die in der Studie durchgeführte Therapieintensivierung im</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können. Zudem wurde das Therapieziel eines mittleren HbA1c-Werts von 7,0 %, sofern patientenindividuell adäquat, insbesondere im Vergleichsarm nicht erreicht.
<p>Weiterhin kritisiert das IQWiG, die in der SUSTAIN-6 Studie nicht ausreichend umgesetzt Therapieeskalation bezüglich des Blutdrucks. Die im Studienverlauf beobachteten Werte lagen über dem systolischen Schwellenwert von 140 mmHg. Weiterhin wurde bei den Teilnehmern des Kontrollarms „kontinuierlich ein um mindestens ca. 1,5 mmHg höherer systolischer Wert“ beobachtet. Die Senkung des systolischen Blutdrucks in der Interventionsgruppe war demnach durchweg stärker als in der Kontrollgruppe.</p> <p>Das IQWiG argumentiert wie folgt: „Die Ergebnisse der SUSTAIN-6 Studie können daher nicht auf den Wirkstoff Semaglutid bezogen werden, sondern sind tendenziell durch die unzureichende Behandlung im Vergleichsarm bedingt“ [1]. Unserer Ansicht nach kann der Unterschied im systolischen Blutdruck von etwa 1,5 mmHg des Interventionsarms nicht ursächlich für das reduzierte kardiovaskuläre Risiko in der Semaglutid-Gruppe sein. Die Autoren weisen hier auf eine Meta-Analyse von 2016 hin, die zeigen konnte, dass eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg in einer Risikoreduktion von MACE um 20 % (Schlaganfall 27%) resultierte [14]. In SUSTAIN-6 wurden hingegen bereits bei einer Differenz des systolischen Blutdrucks um 1,5 mmHg eine Risikoreduktion von MACE um 28 % (Schlaganfall 45 %) beobachtet [1]. Es scheint damit wahrscheinlicher, dass die</p>	<p>Um die glykämischen Zielwerte (wie in den Standards of Medical Care in Diabetes spezifiziert oder gemäß der lokalen klinischen Praxis) einzuhalten, durfte die sonstige antidiabetische Begleitmedikation nach Ermessen des Arztes angepasst werden. Zur Begleittherapie durften weitere Antidiabetika hinzugefügt werden, sofern es als notwendig angesehen wurde. Allerdings sollten GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und Pramlintid vermieden werden. Zur Sicherstellung einer optimalen glykämischen Kontrolle bei allen Patienten erfolgte im Juni 2013 und im Dezember 2014 eine Informationsmitteilung an alle Studienzentren durch einen Newsletter, in dem ein glykämischer Zielwert von 7,0 % (unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse) spezifiziert war, bzw. in dem auf die Therapieempfehlungen gemäß der ADA und der EASD verwiesen wurde. Falls der HbA1c-Wert nach 3 Monaten immer noch über 7,0 % lag, sollte eine Intensivierung der Therapie erfolgen. Zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren sollte gemäß den Studienunterlagen eine adäquate Therapie der eingesetzt werden, insbesondere Anti-hypertensiva, Antikoagulanzen und Lipidsenker, die sich an aktuellen Zielwerten orientieren.</p> <p>Zu Studienbeginn erhielten nahezu alle Patienten (98 %) eine antidiabetische Therapie. Davon wurden ca. 58 % der Patienten mit Insulin (ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD)) behandelt und etwa 84 % mit anderen blutzuckersenkenden Medikamenten. Metformin erhielten etwa 73 % der Patienten und mit Sulfonylharnstoff wurden mehr als 40 % der Patienten behandelt. Der durchschnittliche</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch eine Behandlung mit Semaglutid im Vergleich zu Placebo nicht allein durch die Unterschiede im systolischen Blutdruck zu erklären sind, sondern einen substanzspezifischen Effekt widerspiegelt.</p>	<p>systolische Blutdruck betrug zu Studienbeginn etwa 136 mmHg. Fast alle Patienten (etwa 98 %) erhielten daher eine kardiovaskuläre Begleitbehandlung. Etwa 93 % der Patienten erhielten Antihypertensiva und jeweils 76 % nahmen lipidsenkende Medikamente oder antithrombotische Medikamente.</p> <p>Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Patienten gemäß den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden, und dementsprechend eine patientenindividuelle optimale glykämische Kontrolle sichergestellt wurde. Daher wird die Studie für diese Patientengruppe für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
<p>Die Autoren dieser Stellungnahme halten aus den oben genannten Gründen eine vollumfängliche inhaltliche Auswertung und Beurteilung der SUSTAIN-6 Studie für erforderlich, sodass die kardiovaskulären Vorteile von Semaglutid berücksichtigt und gewürdigt werden können.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie überwiegt der Vorteil von Semaglutid im Endpunkt MACE inklusive der Ergebnisse bei den nicht tödlichen Schlaganfällen die Ergebnisse zuungunsten von Semaglutid bei der retinalen Photokoagulation und den unerwünschten Ereignissen. Der Zusatznutzen wird in Abwägung der Vor- und Nachteile als gering eingeschätzt.</p> <p>Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A18-75] *Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung)*. 2019 [cited 2019 11.02.]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2722/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Semaglutid-D-404.pdf.
2. Gregg, E.W., et al., *Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010*. N Engl J Med, 2014. **370**(16): p. 1514-23.
3. Rao Kondapally Seshasai, S., et al., *Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death*. N Engl J Med, 2011. **364**(9): p. 829-841.
4. Tancredi, M., et al., *Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes*. 2015. **373**(18): p. 1720-1732.
5. Holman, R.R., H. Sourij, and R.M. Califf, *Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes*. Lancet, 2014. **383**(9933): p. 2008-17.
6. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, *United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy*. Ann Intern Med, 1998. **128**(3): p. 165-75.
7. Gerstein, H.C., et al., *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **358**(24): p. 2545-59.
8. Gerstein, H.C., et al., *Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes*. N Engl J Med, 2011. **364**(9): p. 818-28.
9. Patel, A., et al., *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **358**(24): p. 2560-72.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A16-12] *Empagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung)*. 2016 [cited 2019 11.02.]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1377/2016-05-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A16-46] *Empagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) - Addendum zum Auftrag A16-12*. 2016 [cited 2019 11.02.]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1515/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_Addendum.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. *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*. 2016 [cited 2019 11.02.]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. *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*. 2016 [cited 2019 11.02.]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf.
14. Ettehad, D., et al., *Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2016. **387**(10022): p. 957-967.

5.4 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	14.02.2019
Stellungnahme zu	Semaglutid – Ozempic® (2018-11-01-D-404)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.02.2018 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Semaglutid (Ozempic®).</p> <p>Semaglutid wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet</p> <ul style="list-style-type: none">• als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus <p>(Europäische Kommission, 2018a)</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zum Ergebnis „Kein Zusatznutzen belegt“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2019).</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Empagliflozin die Marktzulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes halten (Europäische Kommission, 2018b). Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Semaglutid.</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG konnte im Rahmen der Nutzenbewertung von Semaglutid (Ozempic®) keinen medizinisch-fachlichen Berater einbeziehen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2019)</p> <p>Die fehlende Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG wird von BI bedauert. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch einzelne, individuelle Meinungen beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossier-bewertung einzubeziehen.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung.</p> <p>Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>3. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Semaglutid nach §35a SGB V.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nicht zutreffend	

Literaturverzeichnis

- [1] Europäische Kommission. 2018a. Ozempic - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf [Aufgerufen am 19.02.2019].
- [2] Europäische Kommission. 2018b. Empagliflozin - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf [Aufgerufen am 10.02.2019].
- [3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2019. IQWiG-Berichte – Nr. 721 Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2722/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Semaglutid-D-404.pdf [Aufgerufen am 10.04.2018].

5.5 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	<< 20.02.2019 >>
Stellungnahme zu	<< Semaglutid; Ozempic® >>
Stellungnahme von	<< AstraZeneca GmbH>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Spezifische Anmerkungen zur Bewertung der kardiovaskulären Outcome Studie SUSTAIN 6</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner aktuellen Nutzenbewertung zum Wirkstoff Semaglutid (Auftrag A18-75) fest, dass die im Dossier vorliegenden Informationen aus der kardiovaskulären Outcome-Studie SUSTAIN 6 weder für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) des G-BA, noch für einen Vergleich mit einer „Standardtherapie“, die der pharmazeutische Unternehmer (pU) als zVT für den Vergleich einer Behandlung mit Semaglutid zusätzlich zu „Standard of Care“ vs. „Standard of Care“ (plus Placebo) bei Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko definiert hatte, geeignet ist.</p>	<p>Um die glykämischen Zielwerte (wie in den <i>Standards of Medical Care in Diabetes</i>⁴⁵ spezifiziert oder gemäß der lokalen klinischen Praxis) einzuhalten, durfte die sonstige antidiabetische Begleitmedikation nach Ermessen des Arztes angepasst werden. Zur Begleittherapie durften weitere Antidiabetika hinzugefügt werden, sofern es als notwendig angesehen wurde. Allerdings sollten GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und Pramlintid vermieden werden. Zur Sicherstellung einer optimalen glykämischen Kontrolle bei allen Patienten erfolgte im Juni 2013 und im Dezember 2014 eine Informationsmitteilung an alle Studienzentren durch einen Newsletter, in dem ein glykämischer Zielwert von 7,0 % (unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse) spezifiziert war, bzw. in dem auf die Therapieempfehlungen gemäß der ADA⁴⁶ und der EASD⁴⁷ verwiesen wurde. Falls der HbA1c-Wert nach 3 Monaten immer noch über 7,0 % lag, sollte eine Intensivierung der Therapie erfolgen⁴⁸. Zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren sollte gemäß den</p>

⁴⁵ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2012. Diabetes Care 2012; 35(Suppl 1): S11-S63

⁴⁶ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2013. Diabetes Care 2013; 36(Suppl 1): S11-S66

⁴⁷ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012; 55(6): 1577-1596

⁴⁸ Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(19): 1834-1844

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Laut IQWiG liegen für einen Vergleich mit der zVT des G-BA keine geeigneten Daten vor, da der pU hierzu keine entsprechenden, auf die Fragestellung bezogenen Auswertungen vorgelegt hat. Das IQWiG merkt zudem an, dass es fraglich erscheint ob solche Auswertungen überhaupt sinnvoll interpretierbar wären (IQWiG, 2018).</p> <p>Bezüglich der vom pU definierten Fragestellung zum Vergleich einer Behandlung mit Semaglutid zusätzlich zu „Standard of Care“ vs. „Standard of Care“ (plus Placebo) bei Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ-2 und hohem kardiovaskulärem Risiko, merkt das IQWiG an, dass die Studie SUSTAIN 6 aufgrund ihrer Durchführung für einen entsprechenden Vergleich mit einer „Standardtherapie“ ebenfalls nicht geeignet sei, insbesondere da die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 aufzeigen würden, dass die antidiabetische Hintergrundtherapie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten unzureichend umgesetzt worden sei. Somit würden laut IQWiG insgesamt keine geeigneten Studiendaten zur Ableitung eines Zusatznutzen für die vom pU definierte Fragestellung vorliegen (IQWiG, 2018).</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca sind einige grundlegende Kommentare zur Bewertung kardiovaskulärer Outcome Studien in der Indikation Typ-2 Diabetes mellitus zu machen:</p>	<p>Studienunterlagen eine adäquate Therapie der eingesetzt werden, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und Lipidsenker, die sich an aktuellen Zielwerten orientieren.</p> <p>Zu Studienbeginn erhielten nahezu alle Patienten (98 %) eine antidiabetische Therapie. Davon wurden ca. 58 % der Patienten mit Insulin (ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD)) behandelt und etwa 84 % mit anderen blutzuckersenkenden Medikamenten. Metformin erhielten etwa 73 % der Patienten und mit Sulfonylharnstoff wurden mehr als 40 % der Patienten behandelt. Der durchschnittliche systolische Blutdruck betrug zu Studienbeginn etwa 136 mmHg. Fast alle Patienten (etwa 98 %) erhielten daher eine kardiovaskuläre Begleitbehandlung. Etwa 93 % der Patienten erhielten Antihypertensiva und jeweils 76 % nahmen lipidsenkende Medikamente oder antithrombotische Medikamente.</p> <p>Gemäß Studienprotokoll sollten die Prüfarzte, die verblindet waren, die antidiabetische Medikation zur Erreichung einer optimalen glykämischen Kontrolle patientenindividuell nach den Vorgaben der Therapieempfehlungen anpassen. In diesem Zusammenhang wurden die Prüfarzte mehrfach an den unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse glykämischen Zielwert von 7,0% sowie die geltenden Therapieempfehlungen der ADA und EASD erinnert. Im Studienverlauf erhielten im Semaglutid-Arm 20,1% der Patienten eine zusätzliche antidiabetische Therapie, während der Anteil der Patienten im Vergleichsarm doppelt so hoch war (40,6%). Hiervon wurde im</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Grundsätzlich ist anzumerken, dass alle aktuelleren kardiovaskulären Outcome-Studien zu Antidiabetika (SAVOR-TIMI 53, TECOS, LEADER, SUSTAIN 6, EMPA-REG, DECLARE-TIMI 58) nach dem Standard of Care-Design durchgeführt wurden. Die genannten Studien hatten zum Ziel, die kardiovaskuläre Sicherheit sowie die Überlegenheit hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus zu untersuchen. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte in allen Studienarmen stets zusätzlich zu einer medizinisch indizierten, leitlinienorientierten und durch den behandelnden Prüfarzt bestimmten Hintergrundtherapie des Diabetes mellitus Typ-2, sowie weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren. Dieses Vorgehen entspricht den internationalen Vorgaben der FDA, die seit 2008 bereits kardiovaskuläre Sicherheitsstudien unter Berücksichtigung lokaler Therapieleitlinien für neue Antidiabetika fordert (FDA, 2008). In allen genannten kardiovaskulären Outcome Studien stellte die patientenindividuelle Behandlung des Diabetes mellitus Typ-2 und der Begleiterkrankungen, nach Maßgabe des behandelnden Prüfarztes, einen wesentlichen Bestandteil der Studien dar (Scirica et al. 2013; Green et al. 2015; Zinman et al. 2016; Marso et al. 2016a; Marso et al. 2016b; Wiviott et al. 2018).</p>	<p>Semaglutid-Arm bei 9,4% der Patienten eine Insulintherapie initiiert oder angepasst, im Vergleichsarm dagegen bei 24,0%</p> <p>Bezogen auf die Therapieoptimierung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin erhielten 13 % der Patienten in den Semaglutid-Armen bzw. 24 % der Patienten in den Vergleichsarmen andere Antidiabetika als Insulin. Auch mit diesen blutzuckersenkenden Therapien wurden im Vergleich mehr Patienten in der Vergleichsgruppe als mit Semaglutid behandelt.</p> <p>In Anbetracht der vorgenommenen Anpassungen in der antidiabetischen Therapie im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 durch die zusätzliche Gabe von (weiteren) blutzuckersenkenden Medikamenten zur Sicherstellung einer patientenindividuellen optimalen glykämischen Kontrolle ist insgesamt davon auszugehen, dass die Patienten entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund der Tatsache, dass in der Studie Endpunkte zur kardiovaskulären Sicherheit in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten untersucht wurden, wird die SUSTAIN 6 Studie für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dieses Vorgehen entspricht dem internationalen Versorgungsgeschehen und den Leitlinienvorgaben.</p> <p>Die amerikanische (American Diabetes Association (ADA)) und die europäische Diabetes-Gesellschaft (European Association for the Study of Diabetes (EASD)) haben Ende 2018 zudem eine neue gemeinsame Behandlungsleitlinie veröffentlicht, in der eine patientenindividuelle Behandlung unter Berücksichtigung der individuellen kardiovaskulären und renalen Risikofaktoren, empfohlen wird (Davies et al. 2018). Entsprechend dieser Vorgaben sollte auch bereits in den genannten Studien die antihyperglykämische und antihypertensive Behandlung der Patienten individuell und gemäß lokaler Leitlinien durchgeführt werden. Die maßgebenden internationalen Fachgesellschaften und deren Therapieempfehlungen spiegeln somit die umfassende Evidenz aus kardiovaskulären Outcome Studien, und einen auf die Bedürfnisse und Risikofaktoren des Patienten abgestimmten, multimodalen Therapieansatz, wider.</p> <p>Mit Blick auf den patientenindividuellen Therapieansatz sollten Auswertungen, insbesondere zu Daten regionaler Einflüsse auf die Blutzucker- und Blutdruckverläufe, und die dazugehörigen Daten zur Anpassung der jeweiligen Hintergrundtherapien der im Rahmen von Outcome-Studien behandelten Patienten, stets unter der Berücksichtigung der Zielsetzung dieser Studien zur Reduktion mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen,</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowie unter Berücksichtigung eines multimodalen und patientenindividuellen Therapieansatzes, bewertet werden.</p> <p>In den jüngsten Therapieempfehlungen der ADA/EASD wird die Reduktion kardiovaskulärer und renaler Folgekomplikationen in den Vordergrund der Therapieentscheidung zur Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus gestellt und Wirkstoffe mit vorliegender Evidenz zur Reduktion kardialer und renaler Folgekomplikationen empfohlen (Davies et al. 2018). Es gilt also mehr denn je, die umfassenden Daten aus kardiovaskulären Outcome Studien im Kontext der Therapieziele zur Senkung des Risikos für kardiale und renale Folgekomplikationen zu bewerten. Die Vermeidung entsprechender Folgekomplikationen bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus sollte auch bei der Nutzenbewertung, in Anlehnung an die Therapieziele aus relevanten Leitlinien, stets im Vordergrund stehen und Daten zur antidiabetischen Hintergrundtherapie, sowie Daten zur Behandlung der Ko-Morbiditäten stets unter Berücksichtigung eines individuellen und auf die Risikofaktoren des Patienten abgestimmten Therapieansatzes, bewertet werden.</p> <p>Wichtig ist es auch, im Rahmen der Nutzenbewertung klar zu differenzieren, inwieweit innovative Wirkstoffe mit nachgewiesener Evidenz aus kardiovaskulären Outcome Studien gegenüber Altsubstanzen wie z.B. Sulfonylharnstoffen, für die keine oder nur limitierte Evidenz zur kardiovaskulären Sicherheit</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>vorliegt, in einem Standard-of-Care Ansatz verglichen werden. Hierbei stellt sich auch regelhaft die Frage, ob gleiche Maßstäbe bei der Nutzenbewertung von Diabetes Präparaten angewendet werden können. Das IQWiG und auch internationale HTA Behörden sind somit mehr denn je vor die Herausforderung gestellt, den patientenrelevanten Nutzen auch vor dem Hintergrund der mittlerweile klar differenzierten Evidenz aus kardiovaskulären Outcome Studien und den daraus resultierenden Leitlinienempfehlungen im Vergleich zu „alten“, nicht bewerteten Wirkstoffen feststellen zu müssen.</p>	
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG führt in seiner aktuellen Nutzenbewertung zudem auf, dass keine auf die Fragestellung bezogenen Auswertungen der Studie SUSTAIN-6 für Semaglutid vorgelegt wurden. Das IQWiG ergänzt hierzu, dass es aufgrund des Designs der Studie jedoch auch fraglich sei, ob fragestellungsbezogene Auswertungen überhaupt sinnvoll interpretierbar wären (IQWiG, 2018).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die aktuelleren kardiovaskulären Outcome Studien zu Antidiabetika wurden grundsätzlich nach dem Standard-of-Care</p>	<p>In die Studie wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Demnach sind in der Gesamtpopulation Patienten mit Vergleichstherapien umfasst, die nicht in die verschiedenen Patientenpopulationen entsprechend den Vorgaben der vom G-BA jeweils festgelegten Vergleichstherapien eingeteilt werden können.</p> <p>Auf Basis der Studie SUSTAIN 6 erfolgt daher eine Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid nur für Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Dementsprechend hat der G-BA eine Aufteilung des Anwendungsgebietes von Semaglutid in Patientenpopulationen von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten ohne und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vorgenommen (a1, b1, c1 und d1 ohne</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Design durchgeführt. Dieser Ansatz entspricht den Vorgaben der Zulassungsbehörden und stellt den Standard zur Evidenzgenerierung dar. Die Nichtberücksichtigung der Daten aus kardiovaskulären Outcome Studien für die einzelnen, vom G-BA definierten Patientengruppen im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V würde der Qualität und Versorgungsrelevanz der Ergebnisse aus kardiovaskulären Outcome Studien nicht gerecht werden. Vielmehr hätten auch direkte, auf die jeweilige nutzenbewertungsrelevante Fragestellung im Indikationsgebiet Typ-2 Diabetes mellitus bezogene Auswertungen aus kardiovaskulären Outcome Studien zur Konsequenz, dass die Randomisierung der jeweiligen Studiendaten aufgebrochen werden müsste. Ein solches Vorgehen begründe nach Auffassung des IQWiG jedoch das Risiko einer Verzerrung der statistischen Effekte (vgl. IQWiG, 2017 - Allgemeine Methoden, Version 5.0, Ziffer 9.3.12) und würde damit potentiell zu einer Entwertung der gewonnenen Evidenz führen (IQWiG, 2017).</p> <p>Auch in der Empagliflozin Nutzenbewertung durch den G-BA (Vorgangsnummer 2016-03-01-D-214) wurde die Bewertung auf Basis der Daten zur Gesamtpopulation der kardiovaskulären Outcome Studie EMPA-REG durchgeführt und die Ergebnisse schließlich auf die einzelnen Patientengruppen übertragen (G-BA, 2016). Hier hat der G-BA ebenfalls keine getrennte, fragestellungsbezogene Bewertung der Daten für die einzelnen</p>	<p>manifeste kardiovaskuläre Erkrankung bzw. a2, b2, c2 und d2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung).</p> <p>Ziel der Studie war der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit von Semaglutid gemessen mittels des kombinierten Endpunkts MACE: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall. In der Kategorie Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden. Im Endpunkt MACE zeigte sich ein statistischer signifikanter Vorteil von Semaglutid gegenüber der Vergleichsgruppe, der insbesondere durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist. Im Gegensatz dazu zeigte sich im Endpunkt retinale Photokoagulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle. Auch bei den Endpunkten Therapieabbruch wegen UE, sowie bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm. Bei den anderen Endpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie überwiegt der Vorteil von Semaglutid im Endpunkt MACE inklusive der Ergebnisse bei den nicht tödlichen Schlaganfällen die Ergebnisse zuungunsten von Semaglutid bei der retinalen Photokoagulation und den unerwünschten Ereignissen. Der Zusatznutzen wird in Abwägung der Vor- und Nachteile als gering eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientengruppen vorgenommen, um der Versorgungsrelevanz der neu gewonnenen Evidenz aus der Studie EMPA-REG Rechnung zu tragen. Ebenso hatte der G-BA das IQWiG beauftragt, die Studie LEADER im Rahmen eines Rapid Reports für die Gesamtpopulation zu bewerten, um schließlich Liraglutid als (alternative) zweckmäßige Vergleichstherapie in den Teilanwendungsgebieten, in denen dieses für die Add-on-Kombinationstherapie zugelassen ist, zu bestimmen. Richtigerweise kann auch kein anderes Vorgehen für andere kardiovaskuläre Outcome Studien sinnvoll sein.</p>	<p>Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Die Studie weist Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. So unterschieden sich die HbA1c-Werte im Verlauf der Studie zwischen den Behandlungsarmen deutlich. Beispielsweise betrug zu Woche 16 der Unterschied der HbA1c-Werte zwischen dem Interventions- und den Vergleichsarmen ca. 1,2 % und zu Ende der Behandlungsphase nach 104 Wochen lag dieser Unterschied bei etwa 1 %. Der durchschnittliche HbA1c-Wert lag in den Vergleichsarmen durchweg im Bereich von circa 8 % oder höher, während er in den Semaglutid-Armen bei etwa 7,2 % bis 7,5 % lag. Dies legt die Vermutung nahe, dass die in der Studie durchgeführte Therapieintensivierung im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können. Zudem wurde das Therapieziel eines mittleren HbA1c-Werts von 7,0 %, sofern patientenindividuell adäquat, insbesondere im Vergleichsarm nicht erreicht.</p> <p>Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>

Literaturverzeichnis

- 1) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2018. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Semaglutid; Auftrag A18-75, Stand 30.01.2019. *Zuletzt abgerufen am 14.02.2019 unter:* https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2722/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Semaglutid-D-404.pdf
- 2) U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2008. Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008 Clinical/Medical. *Zuletzt abgerufen am 14.02.2019 unter:* <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf>
- 3) Scirica, B.M. et al. (2013). Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369:1317-1326. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684. *Zuletzt abgerufen am 14.02.2019 unter:* <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1307684>
- 4) Green, J.B.; Bethel, M.A.; Armstrong, P.W. et al. (2015) Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:232-242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352. *Zuletzt abgerufen am 14.02.2019 unter:* <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1501352>
- 5) Zinman, B., et al. (2016). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720. *Zuletzt abgerufen am 14.02.2019 unter:* <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720>
- 6) Marso, S.P. et al. (2016a). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827. *Zuletzt abgerufen am 14.02.2019 unter:* <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1603827>
- 7) Marso, S.P. et al. (2016b). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141 *Zuletzt abgerufen am 14.02.2019 unter:* <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607141>
- 8) Wiviott, S.D. et al. (2018). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389. *Zuletzt abgerufen am 14.02.2019 unter:* <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812389>
- 9) Davies M.J. et al. 2018. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018 Dec; 41(12): 2669-2701. *Zuletzt abgerufen am 14.02.2019 unter:* <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>

- 10) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017. Allgemeine Methoden Version 5.0. *Zuletzt abgerufen am 14.02.2019 unter:* <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>
- 11) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 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. *Zuletzt abgerufen am 14.02.2019 unter:* <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/220/>

5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2019
Stellungnahme zu	Semaglutid (Ozempic®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner / Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Februar 2019 die Nutzenbewertung für Semaglutid (Ozempic®) von Novo Nordisk Pharma GmbH veröffentlicht. Die Nutzenbewertung wurde aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens des Wirkstoffs und vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt.</p> <p>Semaglutid 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 sowie zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.</p> <p>Die Bewertung wurde für vier Patientengruppen durchgeführt, die sich aus den Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergaben. (A) für Patienten, für die die Anwendung von Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist, (B) für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind, (C) für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden⁴⁹ wurde in der Nutzenbewertung von Semaglutid nicht abgestellt.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Semaglutid wie folgt bewertet:</p> <p>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:</p> <p>a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

⁴⁹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind sowie (D) für Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, nicht ausreichend kontrolliert sind.</p> <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller hatte die kardiovaskuläre Outcome Studie SUSTAIN 6 vorgelegt und auf Basis dieser Ergebnisse einen Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko abgeleitet. Das IQWiG hatte die Eignung der Studie für die Nutzenbewertung abgelehnt und dies mit der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie begründet. Dabei bleiben eine Vielzahl signifikanter positiver Effekte u.a. bei kardiovaskulären Ereignissen unberücksichtigt.</p> <p>Die Bewertung folgt der dogmatische Bewertungspraxis des IQWiG, welches bisher <i>alle</i> kardiovaskulären Outcome-Studien abgelehnt hat, obwohl die Relevanz solcher Studien für die AMNOG Nutzenbewertung bereits wiederholt durch den G-BA bestätigt wurde. Die Bewertung des IQWiG ist somit abzulehnen.</p>	<p>a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren⁶</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:</p> <p>b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren⁶</p> <p>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens zwei</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren</p> <p>c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren⁶</p> <p>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>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</p> <p>d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁷ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren⁶</p> <p>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p>
<p>Kardiovaskuläre Outcome Studie SUSTAIN 6 berücksichtigen</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung die kardiovaskuläre Outcome-Studie SUSTAIN 6 ausgeschlossen.</p> <p>SUSTAIN 6 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Langzeitstudie zur Untersuchung der kardiovaskulären und weiteren Langzeitfolgen der Behandlung mit Semaglutid (0,5 mg oder 1,0 mg Erhaltungsdosis) zusätzlich zu</p>	<p>Gemäß Studienprotokoll sollten die Prüfärzte, die verblindet waren, die antidiabetische Medikation zur Erreichung einer optimalen glykämischen Kontrolle patientenindividuell nach den Vorgaben der Therapieempfehlungen anpassen. In diesem Zusammenhang wurden die Prüfärzte mehrfach an den unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse glykämischen Zielwert von 7,0% sowie die geltenden Therapieempfehlungen der ADA und EASD erinnert. Im Studienverlauf erhielten im Semaglutid-Arm 20,1% der Patienten eine zusätzliche antidiabetische Therapie, während der Anteil der Patienten</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Standardbehandlung (Standard of Care [SoC]) gegenüber einer Standardbehandlung (plus Placebo) bei insgesamt 3297 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulärem Risiko über eine Behandlungsdauer von 104 Wochen. Die Patienten wurden nach dem jeweiligen lokalen Standard of Care (SoC) sowohl antidiabetisch als auch kardiovaskulär behandelt. Der Schwere der Erkrankung angemessen, durfte diese Begleittherapie nach Ermessen des behandelnden Prüfarztes jederzeit angepasst werden, um individuelle kardiovaskuläre und antidiabetische Zielwerte zu erreichen und zu halten. Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt MACE (Major Adverse Cardiovascular Event, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall oder nicht tödlicher Myokardinfarkt).</p> <p>Durch den Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung bleiben eine Reihe von positiven Effekten unberücksichtigt.</p> <p>So zeigte der primäre Endpunkt MACE laut Dossier des Herstellers ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Semaglutid. Zudem zeigten sich statistisch signifikante Vorteile bei den Endpunkten nicht tödlicher Schlaganfall, koronare Revaskularisierung, neue oder sich verschlechternde Nephropathie, gesundheitsbezogene Lebensqualität (PCS), Änderung des HbA_{1c}, Änderung des Körpergewichts sowie Nebenwirkungen (SUE). Nachteile ergaben sich bei Komplikationen bei diabetischer Retinopathie sowie anderen Nebenwirkungen (Abbruch wegen UE, Erkrankungen des</p>	<p>im Vergleichsarm doppelt so hoch war (40,6%). Hiervon wurde im Semaglutid-Arm bei 9,4% der Patienten eine Insulintherapie initiiert oder angepasst, im Vergleichsarm dagegen bei 24,0%</p> <p>Bezogen auf die Therapieoptimierung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin erhielten 13 % der Patienten in den Semaglutid-Armen bzw. 24 % der Patienten in den Vergleichsarmen andere Antidiabetika als Insulin. Auch mit diesen blutzuckersenkenden Therapien wurden im Vergleich mehr Patienten in der Vergleichsgruppe als mit Semaglutid behandelt.</p> <p>In Anbetracht der vorgenommenen Anpassungen in der antidiabetischen Therapie im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 durch die zusätzliche Gabe von (weiteren) blutzuckersenkenden Medikamenten zur Sicherstellung einer patientenindividuellen optimalen glykämischen Kontrolle ist insgesamt davon auszugehen, dass die Patienten entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund der Tatsache, dass in der Studie Endpunkte zur kardiovaskulären Sicherheit in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten untersucht wurden, wird die SUSTAIN 6 Studie für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Ziel der Studie war der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit von Semaglutid gemessen mittels des kombinierten Endpunkts MACE: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall. In der Kategorie Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden. Im Endpunkt MACE zeigte sich ein statistischer signifikanter Vorteil von Semaglutid gegenüber der Vergleichsgruppe, der insbesondere durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist. Im</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gastrointestinaltrakts, verminderter Appetit). Diese Ergebnisse wurden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Der Ausschluss der Studie wurde vom IQWiG mit der aus seiner Sicht fehlenden Umsetzung der spezifischen, fragestellungsbezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Studie begründet. Zudem sei die Studie aus Sicht des IQWiG aufgrund ihrer Durchführung auch für den beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht geeignet. Hier seien Patienten während der ersten 12 Wochen in beiden Studienarmen bezüglich der blutzuckersenkenden Behandlung untertherapiert gewesen und im Anschluss Eskalationsmöglichkeiten nicht vollumfänglich ausgeschöpft worden. Zudem wurden Zweifel an einer adäquaten hypertensiven Behandlung geäußert.</p> <p>Der Ausschluss der Studie SUSTAIN 6 ist aus Sicht des vfa nicht sachgerecht. Die Studie SUSTAIN 6 untersuchte für die Behandlung von Patienten mit DM Typ 2 relevante Therapieziele, insbesondere zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse, über einen aussagekräftigen Zeitraum und sollte deshalb berücksichtigt werden. Die Relevanz von OUTCOME-Studien in der AMNOG-Nutzenbewertung wurde im Bereich Diabetes Typ 2 bereits mehrfach durch den G-BA bestätigt. In den Nutzenbewertungen zu Empagliflozin, Sitagliptin sowie Saxagliptin wurden die entsprechenden OUTCOME-Studien EMPA-REG, TECOS, SAVOR-TIMI jeweils aufgrund der Dauer und Größe der Studien und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten berücksichtigt, auch vor dem Hintergrund, dass in den Studien eine Einstellung der antidiabetischen Therapie nach</p>	<p>Gegensatz dazu zeigte sich im Endpunkt retinale Photokoagulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle. Auch bei den Endpunkten Therapieabbruch wegen UE, sowie bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm. Bei den anderen Endpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie überwiegt der Vorteil von Semaglutid im Endpunkt MACE inklusive der Ergebnisse bei den nicht tödlichen Schlaganfällen die Ergebnisse zuungunsten von Semaglutid bei der retinalen Photokoagulation und den unerwünschten Ereignissen. Der Zusatznutzen wird in Abwägung der Vor- und Nachteile als gering eingeschätzt.</p> <p>Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Die Studie weist Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. So unterschieden sich die HbA1-Werte im Verlauf der Studie zwischen den Behandlungsarmen deutlich. Beispielsweise betrug zu Woche 16 der Unterschied der HbA1c-Werte zwischen dem Interventions- und den Vergleichsarmen ca. 1,2 % und zu Ende der Behandlungsphase nach 104 Wochen lag dieser Unterschied bei etwa 1 %. Der durchschnittliche HbA1c-Wert lag in den Vergleichsarmen durchweg im Bereich von circa 8 % oder höher, während er in den Semaglutid-Armen bei etwa 7,2 % bis 7,5 % lag. Dies legt die Vermutung nahe, dass die in der Studie durchgeführte Therapieintensivierung im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können. Zudem wurde das Therapieziel eines mittleren HbA1c-Werts von 7,0 %, sofern patientenindividuell adäquat, insbesondere im Vergleichsarm nicht erreicht.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
regionalen Leitlinien vorgesehen war. Da diese Aspekte offenbar auch für die Studie SUSTAIN 6 zutreffen, sollte hier in gleicher Weise verfahren werden. Die Studie sollte aus Sicht des vfa in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.7 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) & Weitere

Datum	21.02.2019
Stellungnahme zu	Semaglutid
Stellungnahme von	Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung (DGAF), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V., der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)
	<p>Autoren (in jeweils alphabetischer Reihenfolge) Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von:</p> <p>Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) Prof. Baptist Gallwitz, Tübingen Prof. Hans-Peter Hammes, Mannheim Prof. Monika Kellerer, Stuttgart Prof. Dirk Müller-Wieland, Aachen Prof. Michael Roden, Düsseldorf Prof. Jochen Seufert, Freiburg</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) Prof. Ulrich Laufs, Homburg/Saar Prof. Nikolaus Marx, Aachen Prof. Bernd Nowak, Frankfurt</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Atheroskleroseforschung (DGAF) Prof. Andreas Zirlik, Graz</p> <p>D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V. Prof. Winfried März, Mannheim</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) Prof. Dr. Jürgen Flöge, Aachen</p> <p>Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), Retinologischen Gesellschaft (RG) und Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) Prof. Focke Ziemssen, DOG Prof. Thomas Reinhard, DOG Prof. Daniel Poleikhoff, RG Prof. Bernd Bertram, BVA</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DDG etc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Semaglutid s.c. bei der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes beauftragt. Semaglutid ist ein GLP-1-Rezeptoragonist, der in allen 28 Mitgliedstaaten der EU für die Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu anderen Diabetes-Medikamenten oder in der Monotherapie bei Unverträglichkeit gegenüber Metformin zugelassen ist. In dem Studienprogramm SUSTAIN wurden mehr als 8000 Patienten eingeschlossen und es zeigte sich eine Wirksamkeit in Bezug auf Senkung des Blutzuckers sowie HbA1c, Gewichtsreduktion und einer Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko mit und ohne Nephropathie.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>„Medizinischer Standard“ in der Behandlung des Typ-2-Diabetes aus nationaler und internationaler Sicht der Diabetes-Gesellschaften</p> <p>Die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes ist eine Stufentherapie, die gemäß Leitlinien Patienten-orientiert und Evidenz-basiert umgesetzt werden soll. Die diesbezüglich jährlich aktualisierten Praxisempfehlungen der DDG sowie nun auch die gemeinsamen Empfehlungen der europäischen (EASD) und</p>	<p>Für Empagliflozin liegen positive Studienergebnisse der Studie 1245.28 in der Zweifachkombination mit Metformin und der Studie EMPA-REG-Outcome hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte von Empagliflozin für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ausschließlich mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vor. Für die Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin ergab sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid) für alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Darüber hinaus ergab</p>

Stellungnehmer: DDG etc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaften, die am 5. Oktober 2018 konsentiert und zeitgleich publiziert wurden, sind entsprechend in die Empfehlungen des „medizinischen Standards“ der ADA 2019 aufgenommen worden [1] und werden im Folgenden kurz zusammengefasst. Metformin ist weiterhin Therapie der ersten Wahl in der medikamentösen Begandlung. Die bevorzugte Empfehlung für eine zusätzliche Medikation über Metformin hinaus richtet sich nach patientenindividuellen Kriterien und der vorliegenden Evidenz für die jeweiligen Präparate hinsichtlich antihyperglykämischer Wirksamkeit, Hypoglykämierisiko, Beeinflussung des Körpergewichts, individuellem Nebenwirkungsprofil, und vor allem Beeinflussung kardiovaskulärer und renaler Endpunkte. Konkret heißt dies, dass auf diese Weise zeitnah die Ergebnisse neuer kardiovaskulärer Endpunktstudien (CVOT/ Cardiovascular Outcome Trial) in die klinische Praxis translatiert und implementiert werden. Die Patientenpopulationen, die in den CVOTs eingeschlossen wurden, werden bei der Empfehlung zum Einsatz einer spezifischen Substanz reflektiert. Dementsprechend werden bevorzugt die Natrium-Glucose-Transporter (SGLT) 2-Hemmer oder Glukagon-Like Peptide (GLP)-1 Rezeptoragonisten bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD/ Atherosclerotic Cardiovascular Disease) empfohlen. Es wird dann der spezifische Wirkstoff der jeweiligen Substanzklasse gewählt, der in einer CVOT positive bzw. kardioprotektive Ergebnisse aufzeigte und in dem jeweiligen Gesundheitssystem auch</p>	<p>sich auf Basis der Studie EMPA-REG-Outcome ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Empagliflozin daher nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der EMPA-REG Outcome-Studie operationalisiert als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung, 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/NEJMoa1504720.</p> <p>Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor. Auf Basis dieser positiven Studienergebnisse bei kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid zusätzlich zu mind. einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren⁵⁰ als zweckmäßig anzusehen ist. Eine manifeste kardiovaskuläre</p>

⁵⁰ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

Stellungnehmer: DDG etc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zugelassen ist; im Hinblick auf die GLP-1 Rezeptoragonisten gilt dies in Deutschland zur Zeit sowohl für Liraglutid als auch Semaglutid. Liraglutid ist auf Grund dessen bereits bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung bzw. hohem Risiko als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA anerkannt worden.	Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der Studie LEADER operationalisiert als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, Koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz (eGFR \leq 60 ml/min/1,73 m ²) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder III), siehe Studienprotokoll, Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>CVOTs zu GLP-1 Rezeptoragonisten</p> <p>Zum jetzigen Zeitpunkt stehen Ergebnisse von sieben CVOTs mit GLP-1 Rezeptoragonisten zur Verfügung (ELIXA: Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome, für Lixisenatid; EXSCEL: EXenatide Study of cardiovascular Event Lowering, für Exenatid Depot einmal pro Woche; Harmony Outcome, für Albiglutid; LEADER: Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results, für Liraglutid; PIONEER-6, für Semaglutid oral; REWIND: Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes, für Dulaglutid; SUSTAIN-6: Trial to Evaulate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes, für Semaglutide s.c.), von welchen zwei noch nicht endgültig ausgewertet sind (PIONEER-6 und REWIND).</p> <p>Im Gegensatz zu Lixisenatide in ELIXA und Exenatide wöchentlich in EXSCEL zeigten sich in den Studien mit Albiglutide in Harmony Outcome, Liraglutide in LEADER und Semaglutide s.c. in SUSTAIN-6 positive Ergebnisse für kardiovaskuläre Endpunkte und damit eine kardiovaskuläre Überlegenheit dieser Substanzen. Die teils heterogenen Ergebnisse in dieser Substanzgruppe sind</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>möglicherweise auf Unterschiede im Studiendesign, der Patientenpopulation oder dem Wirkstoff selbst (z.B. Halbwertszeit) zurückzuführen [2,3].</p> <p>Liraglutid und Semaglutid s.c. sind demnach die in Deutschland auf dem Markt befindlichen GLP-1 Rezeptoragonisten mit nachgewiesenen signifikanten Reduktionen kardiovaskulärer Komplikationen, so dass im Folgenden auf LEADER und SUSTAIN 6 im Vergleich näher eingegangen wird [4,5]. Die Studienpopulationen waren bei wesentlichen Einschlusskriterien vergleichbar, wie z.B. Anteil der Teilnehmer mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung, glomerulärer Filtrationsrate < 60 ml/min bzw. eingeschränkter Nierenfunktion, Verteilung der Geschlechter und Ethnizitäten; dies gilt auch für die HbA1c-Werte und den Anteil der Patienten mit Insulintherapie zu Beginn der Studie. Wichtig ist, dass die Ereignisrate für den primären zusammengesetzten Endpunkt (erster MACE/Major Adverse Cardiovascular Event: kardiovaskulärer Tod und nicht-tödlicher Myokardinfarkt sowie Schlaganfall) bzw. den kardiovaskulären Morbidität in beiden Studien vergleichbar war. Die diesbezüglichen Ereignisraten in den Placebogruppen waren 3,9% pro Jahr in LEADER und 4,4% pro Jahr in SUSTAIN 6. Hingegen waren aber die Studiendauer und Zahl der Studienteilnehmer zwischen beiden Studien deutlich verschieden; bei LEADER war mit 3,8 Jahren das Follow-Up deutlich länger als bei SUSTAIN 6 mit 2,1 Jahren und die teilnehmende Studienpopulation war bei LEADER mit 9340 deutlich</p>	

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>größer als mit 3297 bei SUSTAIN 6. Die relative Risikoreduktion für MACE war in beiden Studien signifikant und betrug 13% in LEADER und 26% in SUSTAIN 6. Bei den Einzelkomponenten des MACE gab es Unterschiede, in LEADER war der kardiovaskuläre Tod signifikant um 22% niedriger, wohingegen der nicht-tödliche Myokardinfarkt und Schlaganfall nicht-signifikant um 12%, respektive 11% gesenkt wurde. In SUSTAIN 6 hingegen wurde der Schlaganfall signifikant um 39% gesenkt und der Myokardinfarkt wie in LEADER ebenfalls nicht signifikant um 26%; ein Effekt auf den kardiovaskulären Tod konnte nicht beobachtet werden. Die Heterogenität in den Einzelkomponenten bei vergleichbaren Ereignisraten der MACE ist sehr wahrscheinlich durch die unterschiedliche Zahl der Studienteilnehmer und die Studiendauer bedingt. Bei einem „first MACE“ als Endpunkt wird dieser durch die „häufigste“ Einzelkomponente in der Studienpopulation getrieben. Entsprechend waren die Ereignisraten für die Einzelkomponenten in den Plazebogruppen unterschiedlich. Die Ereignisrate (%/100 Patientenjahre) für den kardiovaskulären Tod war in LEADER mit 1,6 höher als in SUSTAIN 6 mit 1,35, hingegen war die Rate für den nicht-tödlichen Schlaganfall 1,0 in LEADER, aber 1,31 in SUSTAIN 6. In Bezug auf die Effizienz der Therapie ergibt sich für den „first MACE“ eine absolute Risikoreduktion von 1,9% über 3,8 Jahre mittlerer Studiendauer in LEADER und 2,3% über nur 2,1 Jahre in SUSTAIN 6.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wesentliche Punkte der Nutzenbewertung des IQWiG zu Semaglutid s.c. bei Typ-2-Diabetes</p> <p>Das IQWiG sollte eine Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid s.c. bei der Therapie erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die zugelassenen Indikationsgebiete der Monotherapie und der Add-on-Kombinationstherapie zu anderen blutzuckersenkenden Medikamenten vornehmen.</p> <p>Demzufolge ergaben sich vier Fragestellungen mit jeweils unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Monotherapie mit der zVT Sulfonylharnstoff B. Kombinationstherapie mit der zVT Metformin mit zusätzlich Sulfonylharnstoff oder Empagliflozin oder Liraglutid, Humaninsulin bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Metformin C. Kombinationstherapien mit mindestens zwei anderen Diabetesmedikamenten mit der zVT Humaninsulin mit zusätzlich Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid, Humaninsulin bei Unverträglichkeit bestimmter Kombinationspartner D. Kombination mit Insulin oder anderen Diabetesmedikamenten mit der zVT Optimierung des 	

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Humaninsulinregimens ggf. in Kombination mit Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid.</p> <p>Die Studienergebnisse von SUSTAIN 6 wurden primär nicht in die Beurteilung für die Fragestellungen einbezogen, da das Studiendesgin und potenzielle Auswertung von Teilpopulationen es nicht möglich machen, die Fragestellungen für die Nutzenbewertung zu analysieren. Auf die Studie als CVOT wurde daher außerhalb der vom G-BA formulierten Fragestellungen separat eingegangen.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Da sowohl vom pharmazeutischem Unternehmer (pU) wie vom IQWiG keine Studie für die jeweiligen Fragestellungen identifiziert wurden, konnte das IQWiG keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in den Fragestellungen A-D für Semaglutid s.c. erkennen und kam daher für alle vier Fragestellungen zu der Schlussfolgerung, dass ein Zusatznutzen damit nicht belegt sei.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der zusätzlichen Beurteilung von SUSTAIN 6 wurde neben den o.a. Punkten in Bezug auf die Fragestellungen A-D darauf eingegangen, dass diese Studie auch allgemein nicht für einen Zusatznutzen auswertbar sei, da die „Standardtherapie“ „völlig</p>	<p>In die Studie wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Demnach sind in der Gesamtpopulation Patienten mit Vergleichstherapien umfasst, die nicht in die verschiedenen Patientenpopulationen entsprechend den Vorgaben der vom G-BA jeweils festgelegten Vergleichstherapien eingeteilt werden können.</p> <p>Auf Basis der Studie SUSTAIN 6 erfolgt daher eine Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid nur für Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Dementsprechend hat der G-BA eine Aufteilung des Anwendungsgebietes von Semaglutid in Patientenpopulationen von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten ohne und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vorgenommen (a1, b1, c1 und d1 ohne</p>

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unzureichend“ gewesen sei, als wesentliche Argumente dafür wurden folgende Punkte aufgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zu Studienbeginn sollte die Insulindosis bei Patienten mit einem HbA1c-Wert $\leq 8,0\%$ in allen Studienarmen um 20% reduziert und während der ersten 12 Wochen nicht erhöht werden. Damit seien die Patienten in den ersten 12 Wochen hinsichtlich des Blutzuckers „systematisch untertherapiert“. 2. Die blutzuckersenkende Behandlung sei „bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten inadäquat“. Eine ausreichende Therapieeskalation wäre „nicht erkennbar“. 3. Ein „hoher Anteil hypertensiver Patientinnen und Patienten, deren systolischer Blutdruck über den Studienverlauf oberhalb des Schwellenwertes von 140 mmHg lag“, ließen vermuten, dass „Anpassungsmöglichkeiten zur Senkung des systolischen Blutdruckes“ nicht ausreichend genutzt worden seien. 4. Damit kommt das IQWiG zu der interessanten, letztlich aber rein spekulativen Schlussfolgerung bzw. hypothetischen Vermutung, dass die kardiovaskulär protektiven Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 „potenziell durch die unzureichende Behandlung im Vergleichsarm bedingt“ seien. 	<p>manifeste kardiovaskuläre Erkrankung bzw. a2, b2, c2 und d2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung).</p> <p>In Anbetracht der vorgenommenen Anpassungen in der antidiabetischen Therapie im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 durch die zusätzliche Gabe von (weiteren) blutzuckersenkenden Medikamenten zur Sicherstellung einer patientenindividuellen optimalen glykämischen Kontrolle ist insgesamt davon auszugehen, dass die Patienten entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund der Tatsache, dass in der Studie Endpunkte zur kardiovaskulären Sicherheit in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten untersucht wurden, wird die SUSTAIN 6 Studie für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Stellungnahme zu den Bewertungen des IQWiG</p> <p>Im Folgenden nehmen wir zu den o.a. vier wesentlichen Punkten des IQWiG Stellung:</p> <p><i>Ad 1) Reduktion der Insulindosis</i></p> <p>Aus klinischer Sicht sei erwähnt, dass eine Reduktion von ca. 20% der Insulindosis bei Kombinationstherapien, die effektiv den Blutzucker senken, eine allgemeine klinische Empfehlung zur Vermeidung von Hypoglykämien ist. Eine Erhöhung der Insulindosis in den ersten 12 Wochen sollte laut Studienprotokoll sinnvollerweise und absolut nachvollziehbar nicht erfolgen, da Semaglutid in 4-wöchigen Abständen hoch-titriert wurde und damit für den 1,0 mg-Arm erst nach 12 Wochen das „Steady State“ erreicht war. Genau in diesem klinisch sinnvollen Sinne (kursiv hervorgehoben siehe unten) sind auch die Empfehlungen im originalen Wortlaut zu verstehen, die daher an dieser Stelle aus dem Studienprotokoll [6] der SUSTAIN 6 Studie zitiert werden:</p> <p>S 29/97 1.0 22 August 2012: „Subjects treated with insulin and who have HbA1c ≤ 8,0% at screening should have the insulin dose reduced by 20% at start of trial drug <i>to limit the potential risk of hypoglycaemic episodes induced by the combined therapy of insulin</i></p>	<p>Die Insulindosis sollte laut Studienprotokoll bei einem HbA1c-Wert ≤ 8,0 % zu Studien-beginn um 20 % reduziert werden und sollte während der ersten 12 Wochen nicht erhöht werden. Dies betraf 17 % der Patienten im Semaglutid-Arm bzw. 19 % der Patienten im Vergleichsarm. Bei den Patienten, die einen HbA1c-Wert über 8,0 % aufwiesen, war eine Dosisreduktion des Insulins erlaubt, falls eine Zunahme an Hypoglykämien beobachtet wurde.</p> <p>Die Anmerkungen zur Reduktion der Insulindosis werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>with semaglutide...</i>Increasing the dose of insulin should be avoided during the first 12 weeks after randomisation until steady state concentration of semaglutide is achieved, unless required to control acute hyperglycaemia or to prevent acute diabetic complications.“</p> <p>Die Empfehlung zu Reduktion der Insulindosis ist demnach der notwendigen Patientensicherheit geschuldet und entspricht vollumfänglich der notwendigen klinischen Praxis. Eine “systematische Untertherapie”, wie vom IQWiG vermutet, ist hier nicht zu erkennen. Im Gegenteil hätte eine Fortführung oder gar Eskalation der Insulintherapie in den ersten 12 Wochen, wie vom IQWiG aus Bewertungsgründen der Studie gefordert, die Patienten einem inadäquaten Hypoglykämierisiko ausgesetzt.</p> <p><i>Ad 2) unzureichende Eskalation der blutzuckersenkenden Therapie im Plazebo-Arm</i></p> <p>Normalerweise verschlechtert sich auf Grund der Progression der Erkrankung die Einstellung des Blutzuckers bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Verlauf. Diese progressive Verschlechterung der Erkrankung mit Erhöhung des Blutzuckers trotz Therapie ist u.a. eindrucksvoll in der sogenannten ADOPT-Studie gezeigt worden, in der 4360 Patienten mit Typ-2-Diabetes prospektiv über im Mittel von</p>	<p>Um die glykämischen Zielwerte (wie in den <i>Standards of Medical Care in Diabetes</i>⁵¹ spezifiziert oder gemäß der lokalen klinischen Praxis) einzuhalten, durfte die sonstige antidiabetische Begleitmedikation nach Ermessen des Arztes angepasst werden. Zur Begleittherapie durften weitere Antidiabetika hinzugefügt werden, sofern es als notwendig angesehen wurde. Allerdings sollten GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und Pramlintid vermieden werden. Zur Sicherstellung einer optimalen glykämischen</p>

⁵¹ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2012. Diabetes Care 2012; 35(Suppl 1): S11-S63

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4 Jahren untersucht worden sind [7]. In CVOTs die primär die kardiovaskuläre Sicherheit der neuen Substanzen untersuchen – und dies gilt für SUSTAIN 6 - soll der „Plazebo-Arm“ in der blutzuckersenkenden Medikation eskaliert werden mit dem Ziel der glykämischen Gleichheit der Studienarme (glycemic equipoise). Meist wird angegeben, man sollte dies nach lokalen oder nationalen Vorgaben umsetzen. Im Falle von SUSTAIN 6 wurde allerdings sogar primär die Empfehlung der ADA angegeben, so dass ein praktikabler Mindeststandard an Empfehlung hier vorliegt. Daher auch hier der originale Wortlaut aus dem Studienprotokoll [6]:</p> <p>S. 28/97 1.0 22 August 2012: „Non-investigational glucose-lowering medications may be adjusted to maintain glycaemic control, at the discretion of investigator. Non-investigational glucose-lowering medications may also be added (avoiding drugs affecting the incretin pathway such as other GLP-1 receptor agonists, DPP-IV inhibitors or pramlintide) if deemed necessary to attain targets as specified in Standards of Medical Care in Diabetes (Anmerkung der Autoren: das ist die Empfehlung der ADA aus dem Jahr 2012) or local clinical</p>	<p>Kontrolle bei allen Patienten erfolgte im Juni 2013 und im Dezember 2014 eine Informationsmitteilung an alle Studienzentren durch einen Newsletter, in dem ein glykämischer Zielwert von 7,0 % (unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse) spezifiziert war, bzw. in dem auf die Therapieempfehlungen gemäß der ADA⁵² und der EASD⁵³ verwiesen wurde. Falls der HbA1c-Wert nach 3 Monaten immer noch über 7,0 % lag, sollte eine Intensivierung der Therapie erfolgen⁵⁴. Zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren sollte gemäß den Studienunterlagen eine adäquate Therapie der eingesetzt werden, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und Lipidsenker, die sich an aktuellen Zielwerten orientieren.</p> <p>Gemäß Studienprotokoll sollten die Prüfer, die verblindet waren, die antidiabetische Medikation zur Erreichung einer optimalen glykämischen Kontrolle patientenindividuell nach den Vorgaben der Therapieempfehlungen anpassen. In diesem Zusammenhang wurden die Prüfer mehrfach an den unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse glykämischen Zielwert von 7,0% sowie die geltenden Therapieempfehlungen der ADA und EASD</p>

⁵² American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2013. Diabetes Care 2013; 36(Suppl 1): S11-S66

⁵³ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012; 55(6): 1577-1596

⁵⁴ Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(19): 1834-1844

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>practice. Non-investigational drugs should be prescribed to trial subjects in the usual fashion according to local health plans.“</p> <p>Damit kann nicht davon ausgegangen werden, dass unzureichende oder inadäquate Therapieziele vorgegeben wurden. Zudem waren die Abstände der Patienten-Visiten per Protokoll sehr engmaschig. 24 Visiten über 2 Jahre entsprechen im Durchschnitt einem Patienten-Kontakt alle 4 Wochen. Wenn dann die Therapie nicht eskaliert wird, entspricht dies aus unserer Sicht der Behandlungsrealität. Genau in Bezug auf die Behandlungsrealität soll aber ja ein Zusatznutzen bewertet werden. Natürlich kann vom IQWiG eingewendet werden, dass man noch intensiver durch Protokoll-Vorgaben die Therapie intensivieren sollte. Dann sollte das IQWiG allerdings diese durchaus potentiell komplexe Empfehlung operationalisieren, denn die Pflicht für die Durchführung kardiovaskulärer Sicherheitsstudien laut FDA besteht bereits seit 2008. Die Empfehlung bzw. Wunsch nach Intensivierung der „Standardtherapie“ ist dennoch nachvollziehbar. Aus Studienstrategischer Perspektive allerdings müsste dies dann ebenso für den Verum-Arm durchgeführt werden. Einseitige Eskalation –wie es das IQWiG nur für die Kontrollgruppe empfiehlt- würde aus einer „Safety“-Studie per Design eine Studie machen, die zwei Therapiestrategien vergleicht und damit nicht mehr den Kriterien einer von der FDA geforderten Safety-Studie entsprechen würde.</p>	<p>erinnert. Im Studienverlauf erhielten im Semaglutid-Arm 20,1% der Patienten eine zusätzliche antidiabetische Therapie, während der Anteil der Patienten im Vergleichsarm doppelt so hoch war (40,6%). Hiervon wurde im Semaglutid-Arm bei 9,4% der Patienten eine Insulintherapie initiiert oder angepasst, im Vergleichsarm dagegen bei 24,0%</p> <p>Bezogen auf die Therapieoptimierung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin erhielten 13 % der Patienten in den Semaglutid-Armen bzw. 24 % der Patienten in den Vergleichsarmen andere Antidiabetika als Insulin. Auch mit diesen blutzuckersenkenden Therapien wurden im Vergleich mehr Patienten in der Vergleichsgruppe als mit Semaglutid behandelt.</p> <p>In Anbetracht der vorgenommenen Anpassungen in der antidiabetischen Therapie im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 durch die zusätzliche Gabe von (weiteren) blutzuckersenkenden Medikamenten zur Sicherstellung einer patientenindividuellen optimalen glykämischen Kontrolle ist insgesamt davon auszugehen, dass die Patienten entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund der Tatsache, dass in der Studie Endpunkte zur kardiovaskulären Sicherheit in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten untersucht wurden, wird die SUSTAIN 6 Studie für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zudem wurde – anders als vom IQWiG dargestellt - die blutzuckersenkende Medikation in der Kontrollgruppe in der Tat eskaliert. Signifikant mehr Patienten der Plazebo-Gruppe erhielten im Verlauf der Studie weitere blutzuckersenkende Medikamente als im Semaglutid-Arm. Mehr als zweimal so häufig wurde in der Plazebo-Gruppe eine Insulintherapie initiiert als unter Semaglutid. Konkret wurde Insulin in der Plazebogruppe für die 0.5 mg Dosierung von Semaglutid in 24,8% versus 10,3% der Fälle initiiert (siehe Table S7B in [8]) und in den respektiven Gruppen für die 1,0 mg Dosierung von Semaglutid war dies 23,2% versus 8,5%. Außer Insulin wurden blutzuckersenkende Medikamente in den Gruppen für Semglutid 0,5 mg in 24,2 versus 12,6% begonnen und in den 1,0 mg Gruppen 23,9% versus 12,6%, siehe Table S7B [8]. Dies ist aus klinischer Sicht bei einer Patientenpopulation, die bereits zum Ausgang der Studie in 58% der Fälle mit Insulin behandelt wurden, eine sogar deutliche Eskalation. Entsprechend sank auch das HbA1c über den Verlauf der Studie im Plazebo-Arm von SUSTAIN 6 immerhin absolut um 0,4%. In diesem Sinne kann aus klinischer Sicht die Auffassung des IQWiG, dass die Standardtherapie unzureichend eskaliert wurde, nicht geteilt werden.</p> <p><i>Ad 3) Anteil hypertensiver Patienten als Hinweis für unzureichende blutdrucksenkende Medikation</i></p>	<p>Zu Studienbeginn erhielten nahezu alle Patienten (98 %) eine antidiabetische Therapie. Davon wurden ca. 58 % der Patienten mit Insulin (ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD)) behandelt und etwa 84 % mit anderen blutzuckersenkenden Medikamenten. Metformin erhielten etwa 73 % der Patienten und mit</p>

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der mittlere systolische Blutdruck betrug in der Gesamt-Population der Studie zum Ausgang im Mittel 135,6 mmHg und der diastolische Blutdruck 77,0 mmHg. Letzterer ist damit definitiv im Zielbereich und der systolische Blutdruck im Mittel in Bezug auf die damaligen Zielwertempfehlungen zum Zeitpunkt des Studienbeginns ebenfalls. Der vermeintlich „hohe“ Anteil von Patienten über 140 mmHg ergibt sich daraus, dass die Standardabweichung +/- 17,2 mmHg für den systolischen Wert war. Diese Standardabweichung reflektiert die relative kleine Zahl der Patienten in der Studie. Zudem wurden bereits fast alle Patienten (98,1%, Table S8A) zu Beginn der Studie antihypertensiv behandelt [8]. In immerhin 21,8% der Patienten wurde die medikamentöse Therapie durch zusätzliche blutdrucksenkende Medikamente eskaliert (siehe Table S8B in [8]). Da die Studie Plazebo-kontrolliert und doppelblind durchgeführt wurde, war die Verteilung der Patientengruppen vergleichbar, d.h. die Blutdruckverteilung beschreibt lediglich die Patienten-Populationen kann aber keine Erklärung für einen diskrepanten möglichen Benefit hinsichtlich des primären Outcomes sein. Die mittlere Differenz in der Blutdrucksenkung im Verlauf durch 0,5 mg Semaglutid betrug 1,3 mmHg und durch 1,0 mg Semaglutid 2,6 mmHg.</p> <p>Um den möglichen Effekt dieser Blutdrucksenkung für die Risikoreduktion des Schlaganfalls abzuschätzen, ist die Betrachtung einer Meta-Analyse großer Blutdruck-senkender Studien bei</p>	<p>Sulfonylharnstoff wurden mehr als 40 % der Patienten behandelt. Der durchschnittliche systolische Blutdruck betrug zu Studienbeginn etwa 136 mmHg. Fast alle Patienten (etwa 98 %) erhielten daher eine kardiovaskuläre Begleitbehandlung. Etwa 93 % der Patienten erhielten Antihypertensiva und jeweils 76 % nahmen lipidsenkende Medikamente oder antithrombotische Medikamente.</p> <p>Zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren sollte gemäß den Studienunterlagen eine adäquate Therapie der eingesetzt werden, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und Lipidsenker, die sich an aktuellen Zielwerten orientieren.</p> <p>Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Patienten gemäß den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden, und dementsprechend eine patientenindividuelle optimale glykämische Kontrolle sichergestellt wurde. Daher wird die Studie für die entsprechenden Patientengruppen für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit Typ-2-Diabetes hilfreich [9]. In die Meta-Analyse wurden 40 Studien eingeschlossen und die relative Risikoreduktion u.a. für den Schlaganfall hinsichtlich einer mittleren systolischen Blutdrucksenkung von 10 mmHg analysiert. In der Gesamtgruppe war das Risiko für Schlaganfall bei einem durch eine Therapie erzielten 10 mmHg niedrigeren systolischen Blutdruck um 27% geringer. Wird die Gruppe mit initial höherem oder niedrigerem Blutdruckwert von 140 mmHg als Vergleich herangezogen, war das Risiko um 26% respektive 31% niedriger. Das um 39% geringere Risiko für Schlaganfall in SUSTAIN 6, kann damit nicht durch eine potenzielle Verzerrung durch die Gruppe von Patienten mit Blutdruck > 140 mmHg bedingt sein. Eine Senkung des systolischen Blutdruckes in SUSTAIN 6 um im Mittel 2,6 mmHg in der 1,0 mg Semaglutid-Gruppe würde sich analog zur Meta-Analyse nur lediglich in eine 5%ige Reduktion des Schlaganfallrisikos auch in der Gruppe von Patienten mit Blutdruckwerten > 140 mmHg übersetzen.</p> <p><i>Ad 4) Hypothese, dass Risikoreduktion in SUSTAIN 6 durch unzureichende Therapie der Plazebogruppe erklärbar ist</i></p> <p>Dies ist aus klinischer Sicht eine gewagte rein spekulative Vermutung. Zum einen sind wir bereits ausführlich auf unsere Einschätzung eingegangen, dass die Plazefo-Gruppe die Behandlungssituation in der Wirklichkeit bzw. Versorgung widerspiegelt, zum anderen, dass die entsprechenden Therapien in</p>	<p>In diese Studie wurden ausschließlich Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$ und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ab einem Alter von 50 Jahren bzw. mit einem hohen Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung ab einem Alter von 60 Jahren eingeschlossen¹⁷. Bei etwa 83 % aller Patienten in der Studie bestand eine nachgewiesene manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei den übrigen 17 % der Patienten ein</p>

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Plazebo-Gruppe in der Tat relevant eskaliert wurden. Die Rationale, dass neue Medikamente keinen Zusatznutzen hätten bzw. wir keine neuen Medikamente bräuchten, wenn alle Parameter ideal eingestellt werden würden, entspricht zwar einem nachvollziehbaren Wunsch, wird aber aus klinisch medizinischer Sicht der Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus nicht gerecht und sollte aus unserer Sicht nicht die Grundlage für eine Nutzen-Beurteilung nach SGB V sein.</p> <p>Ferner gibt es aus unserer Sicht zur Zeit keine Evidenz, dass eine weitere Absenkung des HbA1c um ca. 0,7-1,0 %, welches die mittlere Differenz zwischen den beiden Verum-Armen und dem Mittelwert der beiden Plazebo-Gruppen in SUSTAIN 6 ist, mit einer signifikanten Senkung des MACE oder Schlaganfall assoziiert sein könnte. Die Differenz im Blutdruck kann dies ebenso nicht erklären, siehe Ausführungen oben. Die mittleren Differenzen im Körpergewicht von 2,9 kg für Semaglutid 0,5 mg und 4,3 kg für Semaglutid 1,0 mg liefern nach bisheriger Studienlage zum Einfluss von Gewichtsreduktion auf das kardiovaskuläre Risiko ebenso keine ausreichende Erklärung. Damit bleibt für uns völlig offen auf welcher wissenschaftlichen Grundlage das IQWiG zu dieser Beurteilung kommt.</p>	<p>Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung¹⁷. Vor diesem Hintergrund können nur Aussagen für Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung getroffen werden. Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (<i>Patientengruppen a1, b1, c1 und d1</i>) liegen keine Studien vor.</p> <p>Ziel der Studie war der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit von Semaglutid gemessen mittels des kombinierten Endpunkts MACE: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall. In der Kategorie Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden. Im Endpunkt MACE zeigte sich ein statistischer signifikanter Vorteil von Semaglutid gegenüber der Vergleichsgruppe, der insbesondere durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist. Im Gegensatz dazu zeigte sich im Endpunkt retinale Photokoagulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle. Auch bei den Endpunkten Therapieabbruch wegen UE, sowie bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm. Bei den anderen Endpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie überwiegt der Vorteil von Semaglutid im Endpunkt MACE inklusive der Ergebnisse bei den nicht tödlichen Schlaganfällen die Ergebnisse zuungunsten von Semaglutid bei der retinalen Photokoagulation und den</p>

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>unerwünschten Ereignissen. Der Zusatznutzen wird in Abwägung der Vor- und Nachteile als gering eingeschätzt.</p> <p>Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p>
	<p>Hinweise für mikrovaskuläre Endpunkte</p> <p>Grundsätzlich wünschen wir uns eine transparente und verpflichtende Operationalisierung mikrovaskulärer Endpunkte in CVOTs bei Diabetes. Daher ist es aus unserer Sicht zusätzlich erwähnenswert, dass ein positiver Effekt in Bezug auf eine Nephropathie und eine negative Beobachtung, also ein mögliches Schadenspotenzial für die Retinopathie in SUSTAIN 6 gezeigt wurde.</p> <p>Eine „Verschlechterung der Nephropathie“ wurde als Persistenz einer Makroalbuminurie, Verdopplung der Kreatininkonzentration im Serum und eine Kreatinin-Clearance < 45ml/min berechnet nach der MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Formel charakterisiert. Im Verlauf der Studie wurde dieser Endpunkt bei 6,1% in der Placebogruppe und bei nur 3,5% unter Behandlung mit Semaglutid beobachtet, dieser Unterschied war statistisch signifikant.</p> <p>Die Retinopathie sollte im Rahmen derzeitiger Studien eigentlich systematisch mit bestkorrigiertem Visus und standardisierten</p>	<p>Ergebnisse zu den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten</p> <p><i>Kombinierter Endpunkt MACE</i></p> <p>Der kombinierte Endpunkt „Major adverse cardiovascular events (MACE)“ erfasst die Endpunkte Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkts sowie nicht tödlichen Schlaganfall. Im Kombinierten Endpunkt MACE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Semaglutid (HR 0,74, 95 %-KI [0,58; 0,95]; p=0,017). Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten zeigt sich im Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Semaglutid (HR 0,61; 95 %-KI [0,38; 0,99]; p=0,04). Bei den weiteren Komponenten „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ und „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fundusfotos untersucht werden. Komplikationen einer Retinopathie beinhalteten in SUSTAIN 6 Einblutung in den Glaskörper, diabetesbezogene Neu-Erblindung und die Notwendigkeit für die Behandlung mit intravitreal zu applizierenden Medikamenten oder Photokoagulation. Diese Rate war mit 3,0% in der Semaglutid-Gruppe signifikant höher als mit 1,8% in der Plazebo-Gruppe. Diese Beobachtung wurde von Vilsboll ausführlich analysiert bzw. diskutiert und wurde nicht im übrigen SUSTAIN-Studienprogramm beobachtet, sondern ausschließlich nur in SUSTAIN 6 [10]. 66 der 79 Patienten mit Komplikationen einer Retinopathie, d.h. 83,5%, hatten bereits eine vorbestehende Retinopathie. Daher wird die Beobachtung in SUSTAIN 6, auch wenn es keine klare Erklärung gibt, am ehesten auf die rasche deutliche Blutzuckersenkung zurückgeführt. Dieses Phänomen ist in der Diabetologie bei Patienten mit vorbestehender Retinopathie bekannt und wird als „early worsening“ beschrieben. Dafür spricht auch die Beobachtung, dass die Komplikationen für eine Retinopathie in SUSTAIN 6 sehr früh im Studienverlauf auftraten, d.h. in den ersten 16-24 Wochen (Abb. S5A) [8].</p> <p>Zudem gibt es innerhalb der Diabetologie allerdings auch die Auffassung, dass in SUSTAIN 6 nicht die Blutzuckersenkung allein der entscheidende Faktor für die Progression der Retinopathie ist, sondern die vorbestehende Retinopathie selbst wesentlich die Progression bestimmt [10]; es scheint, dass die Retinopathie unter</p>	<p><i>Komplikationen bei diabetischer Retinopathie</i></p> <p>Bei den Endpunkten zu Komplikationen bei diabetischer Retinopathie zeigte sich im Endpunkt „retinale Photokoagulation“ ein statistisch signifikanter Nachteil von Semaglutid gegenüber dem Vergleichsarm (HR 1,91; 95 %-KI [1,11; 3,28]; p=0,019). Bei den weiteren einzelnen Endpunkten „Glaskörperblutung“ und „diabetesbedingte Erblindung“ zeigte sich eine Effektrichtung zuungunsten von Semaglutid, die jeweils statistisch nicht signifikant war.</p> <p><i>Weitere Morbiditätsendpunkte</i></p> <p>Für die weiteren erhobenen Endpunkte der Gesamtzahl tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte sowie Schlaganfälle, zu Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, TIA⁵⁵, Nierenversagen und Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Semaglutid-Arm und dem Vergleichsarm.</p> <p>Zu weiteren in der Studie erhobenen Endpunkten bezüglich einer Nephropathie, die ausschließlich auf einer Veränderung eines Laborwerts beruhen, können keine Aussagen zur Patientenrelevanz abgeleitet werden.</p>

⁵⁵ TIA: transitorische ischämische Attacke

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Plazebo in gleicher Weise wie unter Semaglutid fortschreitet, wenn sie vorbesteht. Damit handelt es sich nicht eindeutig um ein „euglycemic reentry“ Phänomen, und ist eher dem Retinastatus als der Therapie bzw. Substanz selbst zuzuordnen. Hierfür spricht u.a, auch das Fehlen einer Besserung innerhalb eines Jahres, was bei einem „euglycemic reentry“ Phänomen zu erwarten wäre.</p> <p>Klinisch wird man ggf. den Patienten mit vorbestehender oder Risikofaktoren für eine Retinopathie, wie z.B. lange Diabetesdauer, lange Hyperglykämie, arterielle Hypertonie und Nephropathie, vor Beginn einer Therapie, eine augenärztliche Untersuchung empfehlen und ggf. die Dosis-Eskalation von Semaglutid von 4-wöchentlich auf 8-12 wöchentlich verzögern. Therapie-Optionen der Retinopathie sind entsprechend zu prüfen. Diese Beobachtung sollte aber aus unserer Sicht nicht dazu herangezogen werden, dass eine Therapie mit Semaglutid den allermeisten Menschen mit Typ-2-Diabetes vorenthalten werden sollte.</p>	<p>Die weitergehenden Ausführungen bezüglich Retinopathien werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>Zusammenfassende Schlussfolgerungen</p> <p>Die formale Beantwortung der Fragestellungen des G-BA zu Semaglutid können sind auf Grund fehlender Studien nicht möglich. Die Bewertung eines Zusatznutzens sollte aber nicht allein von einer akademischen Fragestellung abhängen, sondern vor allem von der Beurteilung der gesamten vorliegenden Evidenz. Aus unserer Sicht</p>	<p>Es wurde die randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studie SUSTAIN 6 vorgelegt. In dieser Studie wurden Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 sowie mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht. Verglichen wurde die Gabe von Semaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und</p>

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>spiegeln CVOTs zur Sicherheit von Medikamenten durchaus die Behandlungsrealität wider - dies ist aus unserer oben dargestellten Sicht heraus auch für SUSTAIN 6 der Fall. Damit zeigt SUSTAIN 6, dass die zusätzliche Gabe von Semaglutid entsprechend der zugelassenen Anwendung kardiovaskulär nicht nur sicher ist, sondern den primären kardiovaskulären Endpunkt „first MACE“ signifikant und effektiv senkt.</p> <p>Die Spekulation des IQWiG, dass der kardioprotektive Effekt von Semaglutid s.c. im Wesentlichen in der unzureichend eingestellten Kontrollgruppe begründet ist, halten wir –wie weiter oben ausgeführt– weder für nachvollziehbar, noch für haltbar. Zudem gibt es eine kumulierende Evidenz aus veröffentlichten Studien, dass GLP-1 Rezeptoragonisten eine Vielzahl von zellbiologischen Effekten unabhängig von der Wirkung auf den Blutzucker, Blutdruck oder das Körpergewicht haben. Insbesondere werden aber auch direkte kardiale und anti-inflammatorische Wirkungen (z.B. Hemmung des Inflammasoms) auf vaskuläre Mechanismen wie etwa die Entwicklung von Atherosklerose beobachtet [10-13]. Entsprechend konnte kürzlich auch in Mausmodellen beschrieben werden, dass Semaglutid einen direkten protektiven Effekt auf die Entwicklung atherosklerotischer Plaques hat [14].</p> <p>Zusammenfassend stellen wir fest, dass Semaglutid aus unserer Sicht einen deutlichen Zusatznutzen in der Therapie</p>	<p>weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren.</p> <p>Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Patienten gemäß den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden, und dementsprechend eine patientenindividuelle optimale glykämische Kontrolle sichergestellt wurde. Daher wird die Studie für die entsprechenden Patientengruppen für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich im kombinierten kardiovaskulären Endpunkt „MACE“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Semaglutid im Vergleich zur Kontrolle, der durch die Einzelkomponente „nicht tödliche Schlaganfälle“ bedingt ist. Bei den Endpunkten „retinale Photokoagulation“, „Therapieabbruch wegen UE“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ hingegen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid gegenüber der Kontrolle.</p> <p>Bei den übrigen Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Vor dem Hintergrund, dass die durchgeführte Therapieintensivierung insbesondere im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können, ist die Studie insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen</p>

Stellungnehmer: DDG etc.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erwachsener mit Typ-2-Diabetes bietet, und dass bei den Nutzenbewertungsverfahren nicht nur der Schutz vor Schaden betrachtet werden sollte, sondern auch berücksichtigt werden muss, dass der aus unserer Sicht belegte kardioprotektive Effekt von Semaglutid den Menschen mit Typ-2-Diabetes in Deutschland nicht vorenthalten werden darf.	Vergleichstherapie für die entsprechenden Patientengruppen ist abgeleitet. Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen ist der Zusatznutzen nicht belegt. Darüber hinaus lassen sich keine aussagekräftigen Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der (antidiabetischen) Monotherapie bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ¹⁷ ableiten, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.

Literaturverzeichnis

1. American Diabetes Association. Standards in Medical Care in Diabetes – 2019. Pharmacological Approaches to glycaemic treatment. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl 1): S90-S102.
2. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes: Where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care editors' expert forum. *Diabetes care* 2018; 41: 14-31
3. Home P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia* 2019; 62: 357-69
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2016; 375: 311-22
5. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2016; 375: 1834-44
6. Protocol for: Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2016; 375: 1834-44
7. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43
8. Supplementary Appendix to: Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2016; 375: 1834-44
9. Emdin CA, Rahimi K, Neal B et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 603-15
10. Vilsboll T, Bain SC, Leiter L et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 889-97
11. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2016; 24: 15-30
12. Nauck MA, Meier JJ, Cavende MA et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017; 136: 849-70
13. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* 2018; 27: 740-56
14. Rakipovski G, Rolin B, Nohr J et al. The GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide reduce atherosclerosis in ApoE^{-/-} and LDLr^{-/-} mice by a mechanism that includes inflammatory pathways. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2018; 3: 844-57

5.8 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	22. Februar 2019
Stellungnahme zu	Semaglutid / Ozempic®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Hersteller und Vertreiber verschiedener Wirkstoffe, wie z.B. Insulin glargin (Lantus®) und Glimepirid (Amaryl®), im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Semaglutid (Ozempic®) im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 Stellung nehmen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26	<p>Falsche Berücksichtigung des Herstellerrabatts bei der Berechnung der Kosten</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Auf S. 28 der Dossierbewertung A18-75 von Semaglutid (Ozempic®) im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 ist Folgendes zu entnehmen:</p> <p>„Für Metformin, Sulfonylharnstoff und Humaninsulin, die in eine Festbetragsgruppe eingeordnet wurden, berücksichtigt der pU den Herstellerrabatt nicht.“</p> <p>Stellungnahme und vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Dieser Kommentar des IQWiG steht im Widerspruch zur Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 9 Abs. 7):</p> <p>„¹Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu übermitteln; sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Abgaben darzulegen. ²Die</p>	<p>Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Angabe der Kosten erfolgt sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien. ³Maßgeblich sind die direkten Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum.“ [1]</p> <p>Da die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen sind, darf demnach der Herstellerrabatt nach § 130a (3b) SGB V nicht regelhaft für Metformin, Sulfonylharnstoff und Humaninsulin angerechnet werden. Vielmehr ist zur Abbildung der Kosten in der Versorgungsrealität zu berücksichtigen, welche Marktanteile die nach Nettokosten zu differenzierenden Arzneimittel Metformin, Sulfonylharnstoff und Humaninsulin aufweisen.</p> <p>Sanofi bittet diesen Sachverhalt entsprechend im G-BA-Beschluss zu Semaglutid zu berücksichtigen.</p>	
S. 27	<p>Falsches durchschnittliches Körpergewicht für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2</p> <p>Anmerkung: Auf S. 27 der Dossierbewertung A18-75 von Semaglutid (Ozempic®) im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 ist Folgendes zu entnehmen:</p>	<p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Der pU setzt 90 kg an, während Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zufolge das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77 kg liegt [33].“</p> <p>Stellungnahme und vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es ist nicht zielführend, das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen auf Basis der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes und nicht das durchschnittliche Körpergewicht eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Berechnung des Verbrauches von Humaninsulin herangezogen wird. Die Herleitung des durchschnittlichen Gewichts eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 des pharmazeutischen Herstellers in den Modulen 3B bis 3E jeweils im Abschnitt 3.3.2 ist nachvollziehbar und plausibel. Die Berechnung des Verbrauches von Humaninsulin auf Basis des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen unterschätzt den tatsächlichen Insulinverbrauch massiv und entspricht nicht der Versorgungsrealität.</p> <p>Sanofi ist der Meinung, dass das berechnete durchschnittliche Körpergewicht eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Höhe</p>	<p>77,0 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen⁵⁶.</p> <p>Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 77,0 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p> <p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Semaglutid nach §35a SGB V.</p>

⁵⁶ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 02.08.2018. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. [Zugriff: 13.09.2018]. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von 90 kg zur Berechnung des Verbrauches von Humaninsulin herangezogen werden sollte.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Internet]. 2018 [Zugriff am 21.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf.

5.9 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	22.02.2019
Stellungnahme zu	Semaglutid (Ozempic®) G-BA Verfahren 2018-11-01-D-404 IQWiG-Berichte – Nr.721, Auftrag A18-75, Version 1.0, Stand: 30.01.2019
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 1. November 2018 hat Novo Nordisk Pharma GmbH das erste Dossier für Ozempic® zu den frühen Nutzenbewertungen beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht.</p> <p>Am 01.02.2019 veröffentlichte der G-BA auf seiner Webseite die Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Semaglutid (Ozempic®) (1).</p> <p>Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Semaglutid für die Fragestellungen A-D gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt. Die zusätzliche, von Novo Nordisk formulierte Fragestellung E sowie die hierfür eingereichte Studie SUSTAIN 6 wurden für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly) nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG zu Semaglutid (Ozempic®) in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus (Typ-2-Diabetes mellitus).</p> <p>Das IQWiG gibt auf S. 46 seines Berichtes zu Semaglutid an, dass anhand der im Dossier vorliegenden Informationen die Studie SUSTAIN 6 nicht für einen Vergleich mit der ZVT des G-BA geeignet ist.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleich mit der ZVT des G-BA</p> <p>Das IQWiG gibt auf S. 8 seines Berichtes zu Semaglutid an, dass Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko eine Teilpopulation der Zulassungspopulation darstellen, die in den Fragestellungen A-D umfasst ist. Ein Zusatznutzen könne für diese Teilpopulation ausschließlich gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den Fragestellungen A-D und nicht gegenüber einer „Standardtherapie“, anhand der zusätzlich von Novo Nordisk formulierten Fragestellung E, abgeleitet werden.</p> <p>Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko unterscheiden sich von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ohne ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses zu versterben oder ein mikro- oder makrovaskuläres Ereignis zu erleiden. Die Therapie von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko orientiert sich hierbei an einem multimodalen und ganzheitlichen Ansatz, der sowohl die individuellen Begebenheiten inklusive Nebenwirkungsprofil, als auch klinischen Anforderungen des einzelnen Patienten berücksichtigt. Die alleinige Fokussierung bei der Frage der ZVT auf Wirkstoffe zur Senkung des Blutzuckers ist nicht angemessen, zumal der Nachweis der Reduktion makrovaskulärer Ereignisse, das primäre Therapieziel der antidiabetischen Behandlung, durch die alleinige Senkung des Blutzuckers nach wie vor praktisch aussteht. Individuelle Faktoren zu Therapiebeginn sind zu berücksichtigen und sollten sich auch in den Empfehlungen zur ZVT wiederfinden.</p>	<p>In die Studie wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Demnach sind in der Gesamtpopulation Patienten mit Vergleichstherapien umfasst, die nicht in die verschiedenen Patientenpopulationen entsprechend den Vorgaben der vom G-BA jeweils festgelegten Vergleichstherapien eingeteilt werden können.</p> <p>Auf Basis der Studie SUSTAIN 6 erfolgt daher eine Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid nur für Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Dementsprechend hat der G-BA eine Aufteilung des Anwendungsgebietes von Semaglutid in Patientenpopulationen von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten ohne und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vorgenommen (a1, b1, c1 und d1 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung bzw. a2, b2, c2 und d2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung).</p> <p>Um die glykämischen Zielwerte (wie in den <i>Standards of Medical Care in Diabetes</i>⁵⁷ spezifiziert oder gemäß der lokalen klinischen Praxis) einzuhalten, durfte die sonstige antidiabetische Begleitmedikation nach Ermessen des Arztes angepasst werden. Zur Begleittherapie durften weitere Antidiabetika hinzugefügt werden, sofern es als notwendig angesehen wurde. Allerdings sollten GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und Pramlintid vermieden werden. Zur Sicherstellung einer optimalen glykämischen Kontrolle bei allen Patienten erfolgte im Juni 2013 und im Dezember 2014 eine Informationsmitteilung an alle Studienzentren durch einen Newsletter, in dem ein glykämischer Zielwert von 7,0 % (unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse) spezifiziert war, bzw. in dem auf die</p>

⁵⁷ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2012. Diabetes Care 2012; 35(Suppl 1): S11-S63

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach dem aktuellen Stand der Empfehlungen, die sich in den geltenden Leitlinien widerspiegeln, stellen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit bereits manifesten makrovaskulären Folge- und Begleiterkrankungen wie Herzinfarkt, koronarer Herzkrankheit, Schlaganfall und peripherer arterieller Verschlusskrankheit eine besonders vulnerable und damit Hoch-Risiko-Patientengruppe dar. Dies beinhaltet insbesondere auch ältere Patienten mit Folge- und Begleiterkrankungen des Diabetes. Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Diabetes verlangt daher, die Abwägung zwischen Nutzen und Schaden der einzusetzenden Therapie auch im Hinblick auf die Patientensicherheit zu treffen (2).</p> <p>Liegen bei einem Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mellitus kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina pectoris oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) vor, orientiert sich eine Therapie nicht mehr nur an der NVL Diabetes (2) bzw. den Leitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus, sondern auch an weiteren Leitlinien wie zum Beispiel in Deutschland der NVL KHK (3), der S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der pAVK (4) oder der NVL Chronische Herzinsuffizienz (5).</p> <p>Aus der Summe dieser Behandlungsempfehlungen ergibt sich eine multimodale Therapie, abgestimmt auf den individuellen Patienten unter Berücksichtigung von Faktoren wie z.B. Alter und Komorbiditäten, mit dem übergeordneten Ziel der Senkung der Mortalität.</p>	<p>Therapieempfehlungen gemäß der ADA⁵⁸ und der EASD⁵⁹ verwiesen wurde. Falls der HbA1c-Wert nach 3 Monaten immer noch über 7,0 % lag, sollte eine Intensivierung der Therapie erfolgen⁶⁰. Zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren sollte gemäß den Studienunterlagen eine adäquate Therapie der eingesetzt werden, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und Lipidsenker, die sich an aktuellen Zielwerten orientieren.</p> <p>Zu Studienbeginn erhielten nahezu alle Patienten (98 %) eine antidiabetische Therapie. Davon wurden ca. 58 % der Patienten mit Insulin (ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD)) behandelt und etwa 84 % mit anderen blutzuckersenkenden Medikamenten. Metformin erhielten etwa 73 % der Patienten und mit Sulfonylharnstoff wurden mehr als 40 % der Patienten behandelt. Der durchschnittliche systolische Blutdruck betrug zu Studienbeginn etwa 136 mmHg. Fast alle Patienten (etwa 98 %) erhielten daher eine kardiovaskuläre Begleitbehandlung. Etwa 93 % der Patienten erhielten Antihypertensiva und jeweils 76 % nahmen lipidsenkende Medikamente oder antithrombotische Medikamente.</p> <p>Gemäß Studienprotokoll sollten die Prüfarzte, die verblindet waren, die antidiabetische Medikation zur Erreichung einer optimalen glykämischen Kontrolle patientenindividuell nach den Vorgaben der Therapieempfehlungen anpassen. In diesem Zusammenhang wurden die Prüfarzte mehrfach an den unter Berücksichtigung der individuellen</p>

⁵⁸ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2013. Diabetes Care 2013; 36(Suppl 1): S11-S66

⁵⁹ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012; 55(6): 1577-1596

⁶⁰ Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(19): 1834-1844

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Standardbehandlung von Erwachsenen mit Typ-2 Diabetes mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko im deutschen Versorgungsalltag ist folglich ein patientenindividuelles, multimodales Therapiekonzept, das im Sinne des AMNOG die „zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet“ darstellt, die „sich in der praktischen Anwendung bewährt hat“. Dieser „Standard of Care“ muss daher für diese Patienten auch die ZVT der Nutzenbewertung sein.</p> <p>FDA (6) und EMA (7) fordern seit 2008 langfristige, adäquat geplante und durchgeführte kardiovaskuläre Endpunktstudien für neue Antidiabetika, in denen das neue Arzneimittel zusätzlich zur Standardtherapie im Vergleich zu Placebo und Standardtherapie überprüft wird. Alle neueren, groß angelegten und langfristigen kardiovaskulären Endpunktstudien von Antidiabetika folgen diesem Design.</p> <p>SUSTAIN 6 ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Langzeitstudie zur Untersuchung der kardiovaskulären Folgen und weiteren Langzeitfolgen während der Behandlung mit Semaglutid von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Rekrutiert wurden ausschließlich Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder erhöhtem kardiovaskulären Risiko, bewertet anhand von vordefinierten kardiovaskulären Risikofaktoren.</p> <p>Eine Analyse nach einzelnen spezifizierten Vergleichstherapien – wie die vom G-BA festgelegten – war im Design der SUSTAIN 6 Studie entsprechend der Vorgaben der FDA nicht vorgesehen. Nichtsdestotrotz sind die vom G-BA geforderten Therapiekonstellationen in der Gesamtsumme der in dieser Studie verwendeten Therapien enthalten.</p>	<p>Patientenbedürfnisse glykämischen Zielwert von 7,0% sowie die geltenden Therapieempfehlungen der ADA und EASD erinnert. Im Studienverlauf erhielten im Semaglutid-Arm 20,1% der Patienten eine zusätzliche antidiabetische Therapie, während der Anteil der Patienten im Vergleichsarm doppelt so hoch war (40,6%). Hiervon wurde im Semaglutid-Arm bei 9,4% der Patienten eine Insulintherapie initiiert oder angepasst, im Vergleichsarm dagegen bei 24,0%</p> <p>Bezogen auf die Therapieoptimierung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin erhielten 13 % der Patienten in den Semaglutid-Armen bzw. 24 % der Patienten in den Vergleichsarmen andere Antidiabetika als Insulin. Auch mit diesen blutzuckersenkenden Therapien wurden im Vergleich mehr Patienten in der Vergleichsgruppe als mit Semaglutid behandelt.</p> <p>In Anbetracht der vorgenommenen Anpassungen in der antidiabetischen Therapie im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 durch die zusätzliche Gabe von (weiteren) blutzuckersenkenden Medikamenten zur Sicherstellung einer patientenindividuellen optimalen glykämischen Kontrolle ist insgesamt davon auszugehen, dass die Patienten entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis behandelt wurden. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund der Tatsache, dass in der Studie Endpunkte zur kardiovaskulären Sicherheit in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten untersucht wurden, wird die SUSTAIN 6 Studie für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.</p>
<p>Zusammenfassung</p>	<p>Die Studie weist Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. So unterschieden sich die HbA1-Werte im Verlauf der Studie zwischen den Behandlungsarmen deutlich. Beispielsweise betrug</p>

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß der bisherigen Bewertungspraxis des G-BA und unter Berücksichtigung der besonderen Relevanz der SUSTAIN 6-Ergebnisse für die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse, ist die Studie unserer Auffassung nach für eine Nutzenbewertung grundsätzlich geeignet.</p>	<p>zu Woche 16 der Unterschied der HbA1c-Werte zwischen dem Interventions- und den Vergleichsarmen ca. 1,2 % und zu Ende der Behandlungsphase nach 104 Wochen lag dieser Unterschied bei etwa 1 %. Der durchschnittliche HbA1c-Wert lag in den Vergleichsarmen durchweg im Bereich von circa 8 % oder höher, während er in den Semaglutid-Armen bei etwa 7,2 % bis 7,5 % lag. Dies legt die Vermutung nahe, dass die in der Studie durchgeführte Therapieintensivierung im Vergleichsarm hätte weiter optimiert werden können. Zudem wurde das Therapieziel eines mittleren HbA1c-Werts von 7,0 %, sofern patientenindividuell adäquat, insbesondere im Vergleichsarm nicht erreicht.</p> <p>Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 721 (A18-75) 2019 [updated 15.02.2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2722/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Semaglutid-D-404.pdf.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. 2014 [updated 15.02.2019. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK - Langfassung: 4. Auflage (Version 1) 2016 [updated 15.02.2019. Available from: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4aufl-vers1-lang.pdf>.
4. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Stand: 30. September 2015 2015 [updated 15.02.2019. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz: Langfassung (2. Auflage, Version 3) 2017 [updated 15.02.2019. Available from: <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/kapitel-1>.
6. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008.
7. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP). CONCEPT PAPER ON THE NEED FOR REVISION OF THE NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS 2008 [updated 15.02.2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/concept-paper-need-revision-ote-guidance-clinical-investigation-medicinal-products-treatment_en.pdf.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Semaglutid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. März 2019

von 15.28 Uhr bis 16.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH (AstraZeneca):**

Frau Mühle
Herr Schulze

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Boehringer):**

Frau Brunschier
Herr Dr. Henschel

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH (Lilly):**

Frau Schloot
Frau Shekarriz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD):**

Herr Dr. Dr. Krobot
Herr Dr. Simang

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk):**

Frau Dr. Hotzy
Herr Dr. Kienhöfer
Herr Dr. Pieperhoff
Frau Thiele

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi):**

Herr Dr. Bornholdt
Herr Volz

Angemeldete Teilnehmer der **D A CH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V. (D A CH):**

Herr Prof. Dr. Klose
Herr Prof. Dr. März

Angemeldete Teilnehmer von der **Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldete Teilnehmer von der **Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e. V. (dgaf):**

Herr Prof. Dr. Lorkowski
Herr Prof. Dr. Zirlik

Angemeldete Teilnehmer von der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK):**

Herr Prof. Dr. Laufs
Herr Prof. Dr. Lehrke

Angemeldete Teilnehmer von der **Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG):**

Herr Prof. Dr. Hammes
Herr Prof. Dr. Ziemssen

Angemeldeter Teilnehmer von der **Forscherguppe Diabetes e. V. (FG Diabetes)**:

Herr Prof. Dr. Schnell

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:28 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns im mündlichen Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung von Semaglutid. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Januar 2019, eine Dossierbewertung, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novo Nordisk Stellung genommen hat. Zum anderen gibt es eine Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V. und eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung, der D A CH – Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, zudem Stellungnahmen von AstraZeneca, von Boehringer, von Lilly, von MSD SHARP & DOHME, von Sanofi und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss einleitend, weil wir wieder Wortprotokoll führen, für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Zugleich weise ich darauf hin, dass Sie bitte, wenn Sie gleich das Wort ergreifen, dann jeweils Ihren Namen, entsendende Institution oder Fachgesellschaft nennen.

Für Novo Nordisk müssten Herr Dr. Kienhöfer, Frau Dr. Hotzy, Herr Dr. Pieperhoff und Frau Thiele anwesend sein – jawohl – und für die Deutsche Diabetes Gesellschaft die Herren Müller-Wieland und Gallwitz – jawohl. Es fehlt Herr Professor Zirlik für die dgaf; Herr Professor Laufs ist nicht mehr da. Anwesend ist Herr Professor Lehrke für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – jawohl –, dann Herr Professor Hammes und Herr Professor Ziemssen für die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft – jawohl – sowie Herr Professor Schnell für die Forschergruppe Diabetes – jawohl. Außerdem müssten da sein Herr Schulze für Astra – jawohl –, Frau Brunschier und Herr Dr. Henschel für Boehringer – ja –, dann Frau Schloot und Frau Shekarriz für Lilly – ja –, Herr Dr. Dr. Krobot und Herr Dr. Simang für MSD – ja –, ferner die Herren Dr. Bornholdt und Volz für Sanofi – ja – und die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner für den vfa. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Dies ist erkennbar nicht der Fall. Somit haben wir die Anwesenheit für das Protokoll festgestellt.

Ich gebe jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einleitend zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Wir sollten uns auf alle Fälle im weiteren Verlauf der Anhörung mit der Frage beschäftigen, ob die antidiabetische und antihypertensive „Hintergrundtherapie“ in der SUSTAIN-6-Studie leitlinienkonform und patientenindividuell adäquat umgesetzt worden ist oder ob es möglicherweise Anzeichen dafür gibt, dass gegebenenfalls eine Unterversorgung vorgelegen hat und Eskalationsmöglichkeiten nicht ausgeschöpft wurden. Das ist hier adressiert worden, und hierzu ist auch Stellung genommen worden. Zudem würde uns sehr interessieren, welche Aussagekraft das statistisch signifikante negative Signal von Semaglutid bezüglich der Retinopathien hat; damit müssen wir uns auf alle Fälle auch auseinandersetzen. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Frau Thiele, bitte.

Frau Thiele (Novo Nordisk): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einführung. Bevor ich ganz kurz eine Einführung in das Thema

gebe, möchte ich gerne zu meiner Rechten Frau Hotzy vorstellen. Frau Dr. Hotzy war zuständig für die Erstellung des Dossiers. An meiner Linken sitzen die Herren Dr. Pieperhoff und Dr. Kienhöfer; beide sind in der Medizin tätig und werden sich dann mit den medizinischen Fragen, die Sie mit Sicherheit haben werden, auseinandersetzen.

Sie hatten es schon erwähnt, Herr Professor Hecken: Wir haben eine Stellungnahme abgegeben, die ich hier nicht wiederholen möchte; Sie haben sie sicherlich alle gelesen. Ich will nur ganz kurz sagen: Im gegenwärtigen Verfahren handelt es sich um die Bewertung von Ozempic; das ist der Handelsname. Der Substanzname ist Semaglutid. Es ist ein innovativer, lang wirksamer GLP-1-Rezeptor-Agonist, der in vielen Studien, also einem äußerst umfassenden Studienprogramm, gegen alle gängigen Therapien des Diabetes Typ II effektive und langfristige HbA1c-Senkungen gezeigt hat. Dieses Programm nennt sich SUSTAIN. Es umfasst mehr als zehn randomisierte klinische Studien und über 8.000 Patienten. Nun sind wir aber hier im Zusatznutzenverfahren und nicht in der Zulassung; deswegen konnten wir leider viele dieser Studien nicht heranziehen.

Novo Nordisk konnte allerdings bereits mit der Zulassung zu diesem Produkt eine Studie mit belastbaren Daten zur kardiovaskulären Sicherheit bzw. Wirksamkeit vorlegen. Ich denke, das ist das erste Mal, dass dies zu einer Zulassung im Diabetesbereich passiert ist, und das ist, soweit ich informiert bin, ja auch immer das, was der G-BA letztendlich verlangt hat.

Wir haben diese Studie sehr genau angeschaut, haben uns dann auch entsprechend vom G-BA beraten lassen und ein Dossier erstellt. Erstens kommen wir zu dem Ergebnis, dass wir anhand der dargestellten Ergebnisse dieser Studie einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit sehen. Die Kritik des IQWiG, dass diese Studie könne nicht bewertet werden kann, können wir nicht teilen. Wir sind vielmehr der Auffassung, dass diese Studie genauso wie alle anderen CVOT-Studien bewertet werden muss. Ich nenne hier exemplarisch nur die EMPA-REG-OUTCOME-Studie und die LEADER-Studie. Insbesondere der Kritikpunkt des IQWiG, dass die kardiovaskuläre Risikoreduktion auf eine unzureichende Therapieeskalation im Vergleichsarm zurückzuführen sei, können wir überhaupt nicht teilen, weil in beiden Armen eine relevante Optimierung der Therapie möglich war. Unter Optimierung haben wir Anpassung der Anzahl der Arzneimittel, auch Dosisanpassungen oder Dosierungsänderungen subsumiert. Es waren auch andere Kombinationen möglich, und es gab auch Änderungen in den Insulinregimen usw.

Zweitens ist die signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion unter Semaglutid nicht durch die geringen Unterschiede im HbA1c und Blutdruck zwischen Semaglutid und dem Vergleichsarm zu erklären. Vielmehr geht dieser positive Effekt unseres Erachtens voll auf die effektive Wirkung des hier zu bewertenden Semaglutids zurück. Auch sind wir der Meinung, dass das Design der Studie den Versorgungskontext bestmöglich abbildet. Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte Studie. Dies ist aus unserer Sicht die bestmögliche Grundlage für die Ableitung eines Zusatznutzens. Es ist also keine Limitation der Studie, sondern eher eine Stärke.

Worin sehen wir nun den Zusatznutzen? Wir haben die Ergebnisse zu Mortalität und Morbidität angeschaut und hierbei die patientenrelevanten Endpunkte bewertet. Das IQWiG hat diese Endpunkte in seinem Report ebenfalls tabellarisch aufgeführt, aber leider nicht bewertet.

Was sehen wir nun? Wir haben eine MACE-Risikoreduktion um 27 Prozent. Wir haben des Weiteren für nicht tödliche Schlaganfälle eine Risikoreduktion um sogar 40 Prozent. Darüber

hinaus zeigen sich signifikante Vorteile bezüglich Revaskularisierung, und zwar bei den koronaren eine Minimierung um 65 Prozent und bei den peripheren eine Minimierung um 33 Prozent. Auch bei den Nephropathien sehen wir signifikante Vorteile, nämlich eine Vermeidung dieser Nephropathien um ungefähr 40 Prozent. Auch sehen wir signifikante Vorteile in der Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Nebenwirkungen, die auch nach Abzug der CV-Ereignisse – ich meine damit die gesamten Herzerkrankungen – bestehen bleiben, und zwar signifikant mit minus 10 Prozent.

Aus Transparenzgründen möchte ich nicht unerwähnt lassen, was Sie bereits angesprochen haben, Herr Hecken: Es gab natürlich Komplikationen bei Retinopathien, allerdings nur bei der bereits an Retinopathie vorerkrankten Teilpopulation. Ein weiterer Effekt war, dass es durchaus auch Sicherheitssignale bei gastrointestinalen Nebenwirkungen gab, die aber im Zusammenhang mit GLP-1-Produkten durchaus gang und gäbe waren oder sind und die gut beherrschbar und auch nur von vorübergehender Natur sind.

Zusammenfassend sind wir also der Ansicht, dass die positiven Signale, die ich eben gerade aufgezählt habe und die ich nochmals aufzählen werde, einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigen, und zwar die MACE-Risikoreduktion, die Reduzierung nicht tödlicher Schlaganfälle, die Vermeidung von Revaskularisierung sowie die Vermeidung von Nephropathien und sonstiger schwerwiegender Nebenwirkungen. Diese Endpunkte sind insbesondere für die Hochrisikopatienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sicherlich patientenrelevant, und immerhin umfasst diese Population 50 Prozent der gesamten Typ-II-Diabetes-Population.

Wenn Sie jetzt nichts dagegen haben, Herr Professor Hecken, würde ich das Wort an die Mediziner übergeben, damit sie noch etwas weiter auf Ihre Fragestellungen eingehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. – Bitte. – Wer macht weiter? – Herr Kienhöfer.

Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk): Ich möchte noch einmal kurz auf die Fragestellung eingehen, inwieweit die HbA1c-Senkung bzw. die Blutdruckreduktion oder die ungleiche Einstellung beider Parameter bei den Ergebnissen eine Rolle gespielt haben könnten. Aus unserer Sicht spiegelt die Studie letztlich den Therapiealltag wider. In beiden Armen, sowohl in der Placebo-Gruppe wie auch im Verum-Arm, war im Rahmen von Standard of Care eine Intensivierung der Therapie jederzeit möglich. Dies wurde insbesondere im Placebo-Arm für die antidiabetische Medikation bei 40 Prozent der Patienten und für die Blutdrucksenker bei 24 Prozent der Patienten im Placebo-Arm umgesetzt.

Letztlich lag die Entscheidung, wie weit die Therapieziele angestrebt werden oder wie tief der Patient eingestellt wird, in der Entscheidung des behandelnden Arztes. Novo Nordisk hat während der laufenden Studie verschiedene Maßnahmen getroffen, um Ärzte noch einmal darauf hinzuweisen, möglichst die angestrebten Therapieziele auch wirklich einzuhalten – dies ist zum Beispiel im Rahmen von Newslettern erfolgt, die an die Studienzentren verschickt wurden –, sodass unsere abschließende Einschätzung ist: Es spiegelt die Versorgungsrealität wider. Wenn ein Patient auf einen HbA1c von unter 7,5 oder unter 7 oder einen Blutdruck von unter 140 nicht eingestellt wird, liegt das in der Begründung des Arztes; in der Regel gibt es dafür dann auch eine Rechtfertigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Pieperhoff.

Herr Dr. Pieperhoff (Novo Nordisk): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender Professor Hecken, Sie geehrte Damen und Herren des G-BA, ich möchte noch ganz kurz auf den zweiten Punkt zu den Retinopathien eingehen.

Wir haben ja in SUSTAIN 6 ein statistisch signifikant höheres Auftreten von diabetischen Retinopathiekomplikationen innerhalb eines präspezifizierten Endpunktes gesehen. Hiervon waren ausschließlich Patienten mit einer vorbestehenden Retinopathie und Insulinvorbehandlung betroffen; also auch nur diese Patienten hatten ein erhöhtes Risiko. Zudem hatten diese Patienten einen höheren Ausgangs-HbA1c-Wert und insgesamt eine längere Diabetesdauer.

Aufgrund dieser Gegebenheit hat Novo Nordisk in Abstimmung mit der EMA eine klare Handlungsvorgabe in der Fachinformation von Ozempic verankert. Patienten mit vorbestehender Retinopathie und Insulinvorbehandlung müssen demnach engmaschiger kontrolliert und dann auch gemäß den klinischen Leitlinien behandelt werden. Das entspricht aber aus unserer Sicht natürlich auch dem allgemeinen Vorgehen mit Hochrisikopatienten. Auch in der Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft ist ein solches Vorgehen für alle Hochrisikopatienten vorgesehen; sie müssen generell engmaschiger kontrolliert werden.

Novo Nordisk geht derzeit nicht von einem direkten substanzspezifischen Effekt aus. Dennoch nehmen wir das Thema natürlich sehr ernst. Wir haben mit der EMA eine sogenannte PASS-Post-Authorization-Safety-Study designt und werden diese in den nächsten Monaten auch starten. Das ist die sogenannte FOCUS-Studie. Hier werden wir innerhalb von fünf Jahren bei 1.500 Patienten die Effekte von Semaglutid auf die Progression der diabetischen Retinopathie im Detail untersuchen.

Ich möchte, damit wir das nicht vergessen, noch einmal darauf hinweisen, dass wir natürlich mit SUSTAIN 6 eine kardiovaskuläre Endpunktstudie haben, wobei wir sozusagen einen anderen Fokus hatten und hier, wie eingangs erwähnt, ganz klare statistische signifikante Vorteile in Bezug auf die Reduktion von schweren kardiovaskulären Ereignissen zeigen konnten, darunter auch eine 40-prozentige Reduktion der nicht tödlichen Schlaganfälle. – Vielen Dank für die Möglichkeit, dies hier auch auszuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einleitung. Ich würde jetzt gern einmal als Erstes die Praktiker, die ja die gemeinsame Stellungnahme abgegeben haben, fragen. Sie sagen ja mehr oder weniger übereinstimmend, dass systematische Untertherapie nicht erkennbar sei und eine Reduktion der Insulindosis um 20 Prozent in den ersten zwölf Wochen zur Vermeidung von Hypoglykämien im Sinne der Patientensicherheit allgemein anerkannte klinische Empfehlung sei. Die blutzuckersenkende Therapie in der Kontrollgruppe sei entsprechend eskaliert worden, da mehr Patienten im Placebo-Arm als im Semaglutid-Arm im Verlauf der Studie weitere blutzuckersenkende Medikamente erhalten hätten. Sie legen dar, die Risikoreduktion beim Schlaganfall um 39 Prozent im Semaglutid-Arm könne nicht durch eine unzureichende Therapie der Patienten im Placebo-Arm bedingt sein, da hier die entsprechenden Therapien relevant eskaliert worden seien. Zu den Retinopathien wird ausgeführt, dass ein Erklärungsmuster hierfür wohl die rasche und deutliche Blutzuckersenkung sein könnte; Sie sprechen da von einem „Early Worsening“, das möglicherweise eine Kausalität begründen könnte. – Vielleicht können wir das einfach mal der

Reihe nach durchgehen, damit wir da die wesentlichen Argumente noch einmal auf dem Tisch haben.

Ich würde mit Herrn Schnell beginnen. Dann gehen wir über zur DDG, dann gehen wir zu Herrn Lehrke und schließlich zu den Augenärzten. Anschließend wären Frau Bickel und dann Herr Kaiser an der Reihe.

Herr Prof. Dr. Schnell (FG Diabetes): Vielen Dank, Herr Hecken. – Zur Thematik Vergleichstherapie ist zum einen anzumerken, dass die SUSTAIN-6-Studie primär eine kardiovaskuläre Sicherheitsstudie war. Sie zielte nicht darauf ab, primär einen HbA1c-Wert zu senken, auch nicht in der Vergleichsgruppe. Die Studien sind so designt nach den Vorgaben der FDA. Wenn wir die neuen Leitlinien betrachten, auch diejenigen von der europäischen Diabetes Gesellschaft und der amerikanischen Diabetes Gesellschaft mit einem individuellen Zielwert – es sind alles Hochrisikopatienten, die hier eingeschlossen worden sind, Patienten mit etablierter KHK, kardiovaskulärer Erkrankung –, dann sind Zielbereiche von 7,5 bzw. um 8 Prozent solche individuellen Zielwerte, wie wir sie heute unter Vermeidung von Hypoglykämien anstreben.

Wir können nicht erkennen, dass in der Vergleichsgruppe in irgendeiner Form eine Unter- oder Minderversorgung bei diesem Studiendesign stattgefunden hat. Ich denke, das gilt es zu konstatieren. Das war in dem Design auch so vorgesehen. Man sieht dennoch in der Kontrollgruppe, dass Insulintherapie häufiger appliziert worden ist und auch Begleitmedikation der Diabetestherapie intensiver erfolgte als in dem Semaglutid-Arm.

Ich stimme ebenfalls zu und möchte nochmals betonen, dass die Schlaganfallrisikoreduktion allein durch eine Blutdrucksenkung nicht erklärt werden kann, ebenso die Reduktion der Revaskularisationsrate, die man in dem SUSTAIN-Arm, in dem Semaglutid-Arm gesehen hat. Das sind Unterschiede, die allein durch die Veränderung im HbA1c oder im Blutdruck so nicht zu erklären sind. – Damit würde ich weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Müller-Wieland oder Herr Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Vielleicht kurz eine Ergänzung, damit wir das jetzt nicht alles wiederholen. Bei der Nutzenbewertung durch das IQWiG war ja immer die Aussage, dass in der Kontrollgruppe völlig unzureichend eskaliert worden sei – das ist aber ein relativer Begriff –. Deswegen die Anmerkung von den Daten her, die wir haben, dass immerhin sowohl in der 0,5 mg als auch in der 1,0 mg entsprechenden Kontrollgruppe ja zwei- bis dreifach Insulin neu initiiert worden ist, immerhin bei einem Patientenkollektiv, von denen zum Ausgang der Studie bereits 58 Prozent Insulin hatten, natürlich vom Kollektiv her. Insofern halten wir das nicht für ganz unzureichend.

Der zweite Punkt bezieht sich auf den Blutdruck. Deswegen sind wir in unserer Stellungnahme auch auf eine Metaanalyse von 40 Studien eingegangen. Ich will jetzt nicht auf die Metaanalysen eingehen, aber es waren immerhin 40 Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hatten wir ja schon mal.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ja, genau; aber es war ja hier die spezifische Frage, wenn man es so sagt, dass das vielleicht daran liegt, zu gucken, was es denn da gibt, eben ob und inwieweit eine Assoziation in der therapieinduzierten Senkung des systolischen

Blutdrucks und der Risikoreduktion vom Schlaganfall besteht, auch bei einer Subgruppe höher oder unter 140 mmHg. Das ist in der Metaanalyse durchaus analysiert worden.

Sie bekommen bei einer mittleren Senkung von 10 mmHg eine Assoziation zwischen 26 und 31 Prozent, also ohne großen Unterschied, ob über 140 oder unter 140. Wenn man nun bedenkt, dass sowohl in dem 0,5- wie in dem 1,0 mg-Semaglutid-Arm die mittlere systolische Blutdrucksenkung 1,3 bzw. 2,6 mmHg war – noch einmal: nicht 10, sondern 2,6 –, dann kämen wir, wenn man das so machen würde, natürlich jetzt geschätzt, maximal auf 5 Prozent Risikoreduktion und nicht auf die 40 Prozent, die beobachtet worden sind.

Zum dritten Punkt, der natürlich nachvollziehbar ist, sage ich einmal ganz klar: Ich glaube, dass wir uns damit wirklich auseinandersetzen und wir uns durchaus auch mit dem IQWiG interaktiv austauschen müssen, was wir bei diesen kardiovaskulären Endpunktstudien oder Sicherheitsstudien in der Diabetologie mit der „Kontrollgruppe“ erwarten. Das ist durchaus ein Thema.

Nur gehen wir jetzt erst einmal mit den Daten um. Wenn man fragt, wie die Kontrollgruppe gemacht worden ist, kommt man meines Erachtens schnell zu folgendem Punkt: Bei diesen kardiovaskulären Safety-Studien war ja immer der Punkt, dass wir sagen, die Kontrollgruppe sei einfach die Versorgungsrealität. Darüber kann man natürlich streiten, aber das ist so. Also ist die zweckmäßige Vergleichstherapie das, was im Moment durchgeführt wird – ich sage einmal ein bisschen, wo wir stehen –, oder dasjenige, wie das IQWiG ja ebenfalls durchaus nachvollziehbar sagt, was man machen könnte. Wenn man die Beschreibung „das, was man machen könnte“ auf die Spitze treibt, dann ist das auch eine aktive Intervention. Also, das wäre dann eine Studie: kontrolliert leitlinienapplizierte Empfehlungen umzusetzen im Vergleich zu einer neuen Therapie. Das ist ein anderes Design, das wäre ein Design der Therapiestrategie, im Moment nicht von FDA und EMA gewünscht. Vielleicht müssten wir uns da Mühe geben; aber im Moment ist das einfach so. Deswegen sind wir mehr darauf orientiert, was im Moment ist.

Wenn man sich das dennoch anguckt – noch einmal, deswegen die Wortwahl „völlig unzureichende Kontrollgruppe“ –, dann wurde die Kontrollgruppe immerhin ja nicht nur einmal im halben Jahr, was es in Studien ja auch gibt, sondern im Durchschnitt fast vier- bis sechswöchentlich gesehen. Das heißt, wie in der Versorgungsrealität gab es durchaus Potenzial zu eskalieren oder Weiteres zu tun; wie gesagt, immerhin ist Insulin initiiert worden etc. Also, insofern interpretieren wir schon mehr, wo wir im Moment stehen: Das ist im Moment so bei dieser Patientengruppe.

Das heißt, die Kontrollgruppe spiegelt durchaus grob wider, was ist, unabhängig davon, ob wir das nun als gut oder schlecht empfinden, während die Add-on-Therapie, die ja auch ein Thema im G-BA ist, keine zweckmäßige Vergleichstherapie hat, weil wir ein Add-on-Thema wählen. Dies hat im primären Endpunkt zu dieser signifikanten Risikoreduktion geführt, die immerhin in der Effizienz: die Studie war sehr kurz; wenn man das vergleicht und auf vier Jahre hochrechnet – – Ich weiß, das sollte man nicht tun; aber ich mache es dennoch mal, denn die vier Jahre EMPA-REG und auch Liraglutid, das ja immerhin für die zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt ist, führten, wenn man sie aufrechnete, zu einer Number needed to treat von 48 bzw. 50, bezogen auf vier Jahre, während man, wenn man Semaglutid hochrechnete, bei 23 wäre. Ich sage nicht, dass es besser ist, aber ich sage schon einmal: Wir sind, glaube ich, im vergleichbaren Spielbereich.

Deswegen sage ich noch einmal: Die Kontrollgruppe ist aus unserer Sicht erstens nicht völlig unzureichend. Sie ist zweitens zweckmäßig, weil sie widerspiegelt, was im Moment getan wird, und darauf aufsetzend besteht der günstige Effekt, der sich nicht durch eine Gewichtsreduktion oder Blutdrucksenkung erklären ließe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Lehrke, dann entweder Herr Hammes oder Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Lehrke (DGK): Schönen guten Tag, – aus Sicht der Kardiologie würde ich hierzu gerne ergänzen, dass wir zunächst einmal erfreut sind, dass es mittlerweile Endpunktstudien gibt, die bei dem problematischen Kollektiv der Patienten mit Diabetes überhaupt einen kardiovaskulären Nutzen zeigen können. Ich glaube, wir haben hier eine große Historie von Studien, die bisher negativ ausgegangen sind oder neutral ausgegangen sind. Es ist aus unserer Sicht extrem erfolgreich, dass es mittlerweile Therapien gibt, die hier eine Trendwende bringen. Wir halten die SUSTAIN-6-Studie für eine gut durchgeführte kardiovaskuläre Endpunktstudie. Auch wenn sie grundsätzlich eigentlich nicht als kardiovaskuläre Endpunktstudie angelegt wurde, brachte sie trotzdem ausreichende Ereignisse, sodass man hieraus eine Aussage zu kardiovaskulären Endpunkten treffen kann.

Das Wichtige ist erst einmal, dass beide Therapiegruppen von den Baseline-Charakteristika identisch waren, es also hier keine Imbalancen gab. Auf der einen Seite kann man argumentieren, dass der HbA1c-Wert 8,7 zum Ausgang relativ hoch war. Auf der anderen Seite muss man auch sagen, dass wir über die letzten Jahre gelernt haben, dass die alleinige HbA1c-Zielreduktion zu keiner Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt. Insofern ist aus Sicht der Kardiologie unwahrscheinlich, dass der Unterschied im HbA1c hierfür verantwortlich sein könnte.

Beim Bluthochdruck ist es so: Natürlich führt eine Blutdruckreduktion zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, wobei der relativ moderate Effekt, den wir hier sehen, nicht ausreichend ist, um den starken Effekt in der Studie zu erklären. Insofern bleibt es im Moment weitestgehend unklar, wie der günstige kardiovaskuläre Effekt vermittelt wird. Auf der anderen Seite muss man sagen, es ist trotzdem innovativ in diesem Bereich, bei diesem Kollektiv von Patienten, bei denen bisher die Therapien nicht gegriffen haben, jetzt neue Therapien zur Verfügung zu haben, die hier eine Änderung herbeiführen. Von daher gibt es erst einmal ein positives Votum vonseiten der Kardiologie für dieses Substanzprinzip; so sage ich erst einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt entweder Herr Hammes oder Herr Ziemssen oder auch beide. Wer möchte? – Herr Hammes, bitte.

Herr Prof. Dr. Hammes (DOG): Grundsätzlich ist eine Studie, die ein Signal bei den Adverse Events bringt, immer etwas, was wir mit Aufmerksamkeit betrachten. In diesem Fall möchte ich an die Historie der Insuline erinnern, die ja in gleicher Weise betrachtet wurden, und dann an Folgendes erinnern – das Wort ist ja schon von Ihnen, Herr Hecken, gefallen –: „euglycemic re-entry“ oder „Early Worsening“. Wenn man Insulin gibt, beobachtet man, dass bei vorbestehender Retinopathie regelhaft in einer deutlich höheren Frequenz als in dieser Studie, die ja bestimmte Charakteristika für Typ-II-Diabetiker gezeigt hat. Wenn man dann noch die Arbeit von Frau Vilsboll zugrunde legt, weil sie ja schön analysiert hat, worauf wir eigentlich schauen müssen, dann wird völlig klar – natürlich kann man es nicht 100-prozentig sicher

ausschließen, weil es ein geringes Signal gibt –, dass es sich hierbei um ein Phänomen handelt, das man relativ einfach identifizieren und relativ einfach behandeln kann.

Jetzt kommt der wichtige Teil: Die Niere hat einen GLP-1-Rezeptor, das Auge nicht. Es ist also kein Substanzeffekt, sondern ein Effekt, der zu beobachten ist und der in der Risikoanalyse sehr leicht dargestellt werden kann, indem man nämlich vor Beginn der Therapie ins Auge guckt. Das machen wir bei jedem Patienten, der einen HbA1c von 11 hat, der Insulin bekommt; einem solchen Patienten muss leitliniengerecht ins Auge geguckt werden. Das heißt also, die Maßgabe, um so eine Balance zwischen gutem Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse und möglichen Nebeneffekten an der Retina zu evaluieren, ist relativ primitiv, indem man einfach leitliniengerecht untersucht. – Das möge zum Anfang reichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ziemssen, Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Vielleicht nur noch dies: Wir verstehen das Sicherheitssignal noch nicht ganz, weil sich natürlich diese Schere auch innerhalb der zwei Jahre nicht schließt. Deshalb ist die Frage: Was bedeutet „early“? Kann man nach zwei Jahren noch von „early“ sprechen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beim G-BA ja. Die Verfahren dauern hier bekanntermaßen länger; das ist immer noch „early“. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Das Zweite ist, dass man natürlich in der Versorgungsrealität kritisch differenzieren muss. Für mich liest sich die Fachinformation von der Operationalisierung her nicht so klar. Wir haben sicher auch in der Studie noch ein bisschen Probleme, was auch da wieder die Operationalisierung der Erfassung der Retinopathie betrifft.

Das Dritte ist: Wir müssen dies einfach in der Verordnung sicherstellen. Wenn man zum Beispiel Krankenkassendaten anschaut, wonach es zweieinhalb Jahre dauert, bis ein Typ-II-Diabetes-Patient trotz aller DMPs eine augenärztliche Untersuchung bekommt – 50 Prozent haben nach zweieinhalb Jahren noch keine Untersuchung; eine aktuelle Publikation von Frau Kreft und Herrn Finger –, dann ist dies durchaus problematisch. Aber diese Gruppe – das wurde ja schon ausführlich und ausdrücklich erwähnt – betrifft vor allem die langwierigen Diabetespatienten, also lange Dauer, hoher HbA1c. Von daher macht es durchaus Sinn, dass da in der Interaktion zwischen Hausarzt, Diabetologen oder anordnendem Arzt und Augenarzt einfach sichergestellt wird, dass ein aktueller Befund vorliegt und dass entsprechend auch im Verlauf da eine erhöhte Wachsamkeit besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich noch Herrn Gallwitz, dann Frau Bickel und Herrn Kaiser.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich kann mich den Ausführungen meiner Vorredner nur anschließen, würde aber auch nochmals in Erinnerung bringen wollen, dass prinzipiell die Studienlage zu kardiovaskulären Ereignissen und GLP-1-Rezeptor-Agonisten sehr positiv ist und sich mittlerweile in der Mehrzahl der Studien ein guter Effekt auf die harten kardiovaskulären Endpunkte gezeigt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gallwitz. – Frau Bickel bitte, dann Herr Kaiser.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage zu den Retinopathien, weil eben ja von Insulin gesprochen wurde. Nun ist ja in beiden Armen zumindest zu Studienbeginn erst einmal gleich viel Insulin gegeben worden. In dem Vergleichsarm wurde dann stärker insulinisiert bzw. wurden auch höhere Dosen gegeben. Trotzdem gab es diesen Effekt in der Kombination von Semaglutid plus Insulin, was ja dann letztendlich auch zu einem Eintrag in der Fachinformation geführt hat. Jetzt noch einmal eine Frage an die Fachgesellschaften: Ist es aus Ihrer Sicht ein substanzspezifischer Effekt – wir haben ja schon weitere GLP-1-Analoga –, oder haben Sie die Erfahrung auch bei den anderen GLP-1-Analoga gemacht, dass die Kombination zwischen GLP-1-Analogen und Insulin möglicherweise die Verschlechterung einer bestehenden Retinopathie herbeiführen könnte?

Herr Prof. Dr. Hammes (DOG): Ich kann dazu Folgendes ausführen. Ich habe eben erwähnt, dass die Niere einen GLP-1-Rezeptor hat, das Auge nicht. Das heißt also, es kann kein substanzspezifischer Effekt in irgendeiner Weise sein, wenn es um die Funktion als GLP-1-Rezeptor-Agonist geht. Das kann man ausschließen.

Wenn Sie sich die Abbildungen 3a und 3b im Vergleich aus der Vilsboll-Arbeit angucken, so geht daraus ganz klar hervor, dass es nicht der Unterschied in dem Effekt auf die Retina war. Es war darin begründet, ob jemand eine vorexistierende Retinopathie hatte, und nicht das Ausmaß der Senkung, das man natürlich gleichermaßen mit Insulin oder dem GLP-1-Rezeptor-Agonisten in manchen Patienten erreichen konnte. Wenn man diese beiden gegenübergestellt hat, war das exakt identisch.

Dass der Effekt trotzdem herausgekommen ist, liegt an der sehr kleinen Differenz; wir reden hier über eine Differenz von 13 Personen, 13 Menschen. Unabhängig davon, dass die Substanz möglicherweise einen generellen angiogenen Effekt hat – dazu kann man spekulieren; das ist aber reine Spekulation, denn die Studienlage gibt das nicht her –, kann man ganz klar sagen, dass dort kein Effekt zugunsten der Substanz gesehen wurde, wenn man den Retinopathiestatus zugrunde legt. Also: Hast du eine Retinopathie, kannst du durch eine wie auch immer geartete Therapie, die das HbA1c um 1,5 Prozent senkt, eine Verschlechterung am Auge erleiden. Das ist aber keine auf diese Substanz spezifisch ausgerichtete Reaktion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann bitte Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich müsste auf drei, vier Punkte eingehen. Ich will zunächst auf den letzten Punkt eingehen, weil der auch ein bisschen mit dem zu tun hat, Frau Thiele, was ich zu Ihrer Einleitung gerne bemerken möchte.

Sie haben jetzt gerade zu den Retinopathien gesagt, das seien ja nur wenige Ereignisse gewesen, nämlich 13; das ist völlig richtig, statistisch signifikant. Es waren auch nur wenige Ereignisse beim Schlaganfall, nämlich 16, statistisch signifikant. Also, was ich gerade ein bisschen an der Darstellung bemängeln möchte, ist der Fakt, dass von einem riesigen Unterschied bei kardiovaskulären Ereignissen gesprochen wird, der sich auf 16 Schlaganfallpatienten bezieht; bei den anderen Endpunkten sehen Sie nämlich keinen signifikanten Unterschied, auch nicht in der Zusammenfassung von tödlichen und nicht tödlichen Herzinfarkten. Sie sehen das bei Revaskularisierung; die Problematik dieser Endpunkte ist in G-BA-Berichten hinlänglich wegen folgender Frage diskutiert worden: Was ist eigentlich der Anlass für die Revaskularisierung in einer solchen multinationalen Studie?

Also, wir haben hier die Situation, dass wir in der einen Gruppe 16 Patienten mit Schlaganfall mehr haben und in der anderen Gruppe 13 Patienten mit Retinopathie mehr haben. Das sage ich erst einmal nur zur Einordnung, weil man auch mit den absoluten und relativen Zahlen ein bisschen aufpassen muss: Da ist hier von 45 Prozent Risikoreduktion gesprochen worden. Wir wissen ja aus der Kommunikation, dass es sehr problematisch ist, so zu argumentieren. Ich würde aber gerne noch einmal inhaltlich auf den Punkt eingehen, warum das der Fall ist.

Herr Müller-Wieland, Sie haben es ja völlig zu Recht gesagt: Wir haben hier nämlich das erste Mal gesagt, völlig unzureichend. Aber warum ist das der Fall, warum haben wir das gesagt? Wir sehen tatsächlich aus unserem Blickwinkel ein anderes Bild, als wir es in den anderen Studien gesehen haben. Wir haben diesen Punkt schon in anderen Studien diskutiert und auch beschrieben, dass insbesondere gemessen daran, welche Vorgaben sich die Studiendurchführenden selbst gegeben haben, eigentlich in der Kontrollgruppe nicht das erreicht worden ist, was man erreichen wollte.

Dabei ist gar nicht das Thema, dass jeder Patient und jede Patientin unter einen HbA1c von 7,5 oder 7 gesenkt werden sollte; das ist hier überhaupt nicht die Aussage. Vielmehr ist die Aussage, dass in dieser Studie definiert worden ist, dass man einen HbA1c unter 7 Prozent erreichen sollte, dass das angestrebt werden sollte, für wie sinnvoll man das auch immer hält. Im Gegensatz zu den anderen Studien bewegen wir uns hier konstant auf einem HbA1c-Wert im Mittel von 8,3 Prozent. Ich habe eben gehört: Ja, zwischen 7 und 7,5, vielleicht auch zwischen 7,5 und 8 Prozent, das würden wir bei diesen Patienten durchaus akzeptieren; das stellen wir gar nicht in Abrede. Sie haben hier aber einen Mittelwert, der konstant auf 8,3 Prozent liegt, was bedeutet, dass der größte Teil der Patientinnen und Patienten in einem Bereich liegt, den Sie eigentlich so nicht akzeptieren würden, nämlich über 8 Prozent. Dies bedeutet zudem, dass hier mit dem Monitoring in der Studie möglicherweise etwas schiefgelaufen ist. Das ist unser Punkt.

Unsere Aussage ist gar nicht, die stärkere HbA1c-Senkung habe den Unterschied bewirkt; denn eigentlich falsifiziert ja diese Studie sogar diese Annahme, weil diese Studie einen stärkeren Unterschied in der HbA1c-Senkung zwischen den Gruppen, aber einen kleineren Unterschied hat, was die kardiovaskulären Ereignisse und Mortalität angeht, im Gegensatz zu den anderen Studien EMPA-REG und LEADER, nämlich keinen Mortalitätsunterschied. Also, das ist gar nicht unsere Aussage. Vielmehr sieht man daran im Grunde genommen, dass das, was eigentlich in der Studie gemacht werden sollte, auch nach Protokoll, durch warum auch immer fehlendes Monitoring, unzureichendes Monitoring – vielleicht hat das Briefeschreiben nicht ausgereicht –, durch Multinationalität der Studie schlicht und einfach nicht erreicht worden ist. Das ist das, was man an der Studie feststellen muss. Wenn man dann auch noch einmal zu der Zusammenfassung kommt, Frau Thiele, so haben Sie ja gesagt, MACE und auch Schlaganfall. – Na ja, der Unterschied im MACE ist eben durch den Schlaganfall bedingt, Sie sehen ihn bei den anderen nicht. Diese Doppelzählung macht also wenig Sinn. Wenn Sie bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen – Sie haben ja selber Sensitivitätsanalysen gerechnet – die makrovaskulären und mikrovaskulären Ereignisse herausrechnen, haben Sie kein statistisch signifikantes Ergebnis mehr.

Ich will die Studie an dieser Stelle nicht kleinreden; darum geht es nicht. Mir geht es nur darum, an dieser Stelle die Vor- und Nachteile ein bisschen sachlicher zu beschreiben.

Abschließend würde ich nichtsdestotrotz auch mit einem Blick auf die Zukunft sagen: Ihre Einleitung, dass diese Studie zur Zulassung vorgelegen hat, kann ich nur sehr begrüßen, also dass das wirklich geklappt und funktioniert hat. Bei der EMPA-REG-Studie war es ja fast so, indem man mit dem Phase-III-Programm eben auch schon begonnen hat, eine solche Studie aufzusetzen. Ich halte es für sehr wichtig – natürlich ist es besser, diese Studie erst einmal zu haben als sie zunächst nicht zu haben –; aber ich glaube, dass wir uns darüber unterhalten müssen, wie man diese Studien zukünftig so designt, damit Sie das, was Sie eigentlich in der Studie machen wollen, das, was Sie in Ihrem Protokoll für die Studie definieren, auch wirklich durch entsprechende Maßnahmen in der Studie tatsächlich erreichen; denn das haben Sie hier nicht. Das ist das Problem der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Thiele, bitte.

Frau Thiele (Novo Nordisk): Ich habe das jetzt nicht unbedingt als Fragen verstanden, Herr Dr. Kaiser, will aber eine Sache zu den 16 bzw. 13 Patienten anmerken. Sie haben sicherlich recht, dass das absolute Zahlen sind. Ich bin zwar keine Statistikerin, aber es ist natürlich sowohl für den nicht tödlichen Schlaganfall statistisch signifikant als auch – deswegen haben wir ja auch gesagt, dass wir die FOCUS-Studie aufgesetzt hatten – bei den Retinopathien. Also, ich habe damit jetzt nicht irgendwie die Retinopathien kleinreden wollen. Vielmehr ist uns dies durchaus bewusst. Es ist ja nun einmal üblich, so etwas nach statistischer Signifikanz auszuwerten, und deswegen denke ich, dass wir hier trotzdem beim nicht tödlichen Schlaganfall einen patientenrelevanten Endpunkt haben, den wir nicht einfach so unter den Tisch fallen lassen sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Da bin ich vielleicht nur missverstanden worden. Es war gar nicht mein Punkt, dass ich gesagt habe, Sie sollten den Schlaganfall nicht rechnen. Das ist völlig berechtigt und steht ja auch als statistisch signifikant in unserer Bewertung. Mir geht es um die allgemeine Aussage, 40 Prozent kardiovaskulär, aber es sind ja nur 13 Ereignisse. Das betrifft nicht nur Sie, sondern das betraf die Runde insgesamt. Ich glaube, es ist gut, wenn man die Ergebnisse einmal mit gleichem Maßstab sichtet, was Vor- und Nachteile angeht, um dann zu überlegen, was daraus resultiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Müller-Wieland und dann Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Nur in Ergänzung selbstverständlich, jetzt in dem Tenor: Ja, es ist eine relativ kleine Studie, weil sie eben auch nicht primär so designt war.

Vielleicht noch zu den Retinopathien, Herr Kaiser: Das ist für uns auch neu, und ich glaube, wir sind nicht darüber hinweggegangen, ob das eine gut oder das andere schlecht ist. Wir sind in der Diskussion, wir sind auch in der Fachgesellschaft in einer Diskussion, wie wir damit klinisch umgehen. Deswegen ist meines Erachtens die Zusammenarbeit mit den Ophthalmologen extrem wichtig; denn wenn die Aussage, das ist vorbestehende Retinopathie oder nicht, dann wäre natürlich die Empfehlung, vorher und/oder auch anders zu dosieren oder anders zu eskalieren. Das können wir jetzt lernen, das konnten wir im Studium nicht lernen;

denn das wussten wir vorher nicht. Meines Erachtens haben wir in der Stellungnahme durchaus dargelegt, welche Konsequenz man daraus eventuell zieht.

Der Stroke war zunächst einmal der primäre Endpunkt. Der Schlaganfall – das bestreiten wir auch gar nicht – ist natürlich auch aus der Patientenperspektive relevant; das wissen Sie. Er hat aus Patientenperspektive einen höheren Stellenwert als ein Myokardinfarkt. Umso wichtiger ist ja auch Ihre Diskussion; das haben wir ja auch intensiv diskutiert, deswegen auch mit den Nephrologen zusammen diskutiert: Liegt es eventuell an der Blutdrucksenkung und/oder etwas anderem? Nach allen Daten, die wir im Moment diskutieren, glauben wir, dass das nicht allein dadurch erklärbar ist.

Der Punkt, den wir ja auch in der Kontrollgruppe bei dieser Studie auch gemacht haben, ist, was ist und was sein könnte, halte ich für extrem wichtig, und das müssen wir auch vertiefen. Nur jetzt von vornherein zu sagen, die Daten, die wir vorliegen haben, deswegen kann man den positiven Effekt nicht als therapierelevant einschätzen, darin sind wir einfach zurückhaltend. Ich sage es noch mal: Das ist natürlich auch ein besonderes Kollektiv, was im Übrigen auch anders ist als in anderen kardiovaskulären Outcome-Trials. Also, 58 Prozent der Patienten hatten bereits eine Insulintherapie; das sind die Patienten mit einem HbA1c-Wert von 8,0. Jeder hat Patientengruppen vor Augen, wo Sie normalerweise die Therapie eskalieren, aber nichts am HbA1c sehen, Konstellationen, bei denen wir sagen: Mensch, da müssen wir vielleicht umdenken. Ich würde jetzt aber auch nicht negieren, dass immerhin über die 2,3 Jahre der HbA1c-Wert konstant blieb. Normalerweise würden wir eher erwarten, wenn man nichts tut, dass der HbA1c-Wert über die zwei Jahre noch schlechter wird.

Das Semaglutid ist ja Gegenstand der ersten Studie; dazu mussten wir in dieser Zeit auch lernen. Aber Sie haben potenziell eine Substanz, die, wenn Sie sie geben, das HbA1c wie hier auch im Mittel um die 1,5 Prozent senkt, manche mehr und manche weniger. Also, dass man dazu zunächst einmal ein Studiendesign wählt, eine Patientengruppe mit einem etwas höheren Ausgangswert des HbA1c als 7,1, ist meines Erachtens zumindest nachvollziehbar.

Bei allem anderen gebe ich Ihnen 100 Prozent Recht. Ich glaube, wir kommen auch zu dem Punkt – dies auch als Wunsch; das wissen Sie auch –, dass wir gegebenenfalls für solche Studien die Kontrollgruppe [*anders gestalten*]. Aber dann müssen wir es operationalisieren und auch international gemeinsam vorschlagen, weil wir ansonsten nicht weiterkommen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen oder Bemerkungen dazu? – Herr Kaiser und dann Frau Bickel und Herr Marx.

Herr Dr. Kaiser: Den Punkt mit der Vergleichstherapie haben wir ja bereits an mehreren Stellen besprochen. – Vielleicht noch kurz zu dem Schlaganfall. Ich glaube, dass es hier wichtig ist – das liegt einfach in der Natur der Sache dieser eher kleineren Studie –, dass man selbstverständlich auch auf die Präzision der Daten schauen muss. Wir haben hier zwar einen Effektschätzer, der 40 Prozent Risikoreduktion zeigt, aber das Konfidenzintervall geht bis 0,99. Also, das ist jetzt auch nicht inkompatibel mit einer Erklärung, dass ein Blutdruckunterschied im Mittel von 1, 2 oder 3 mmHg das möglicherweise bewirkt hat. Das ist aber alles Spökenkiekerei. Ich will nur sagen: Das ist nicht inkompatibel an der Stelle, weil eben die Ergebnisse so unpräzise sind, wie sie sind. Wenn Sie jetzt eine sehr enge Effektschätzung um die 0,6 hätten, dann wäre das eine andere Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu jetzt Frau Hotzy und Herr Professor Lehrke.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Ich würde gern noch etwas zu der Umsetzung des Standard of Care in der Studie sagen. In diesem Zusammenhang hatte Herr Kaiser erwähnt, dass da durchaus ein Großteil der Patienten die Zielwertvorgaben nicht erreicht habe und dass es deswegen Mängel im Studiendesign gebe. Aber natürlich waren diese Zielwertvorgaben immer unter Berücksichtigung dieser Hochrisikopopulation umzusetzen, und zwar patientenindividuell, und sie waren auch zwischen dem Patienten und dem Prüfarzt gemeinsam festzulegen. Wir gehen davon aus, dass es bei dieser Patientenpopulation nicht immer möglich war, diesen Zielwert des HbA1c zu erreichen.

Wenn wir uns dann gleichzeitig noch andere kardiovaskuläre Langzeitstudien anschauen, die hier in diesem Rahmen schon durchs AMNOG-Verfahren gegangen sind oder auch im Rahmen des Rapid Reports durch das IQWiG bewertet wurden – ich spreche da von der EMPA-REG OUTCOME-Studie und von der LEADER-Studie –, so sehen wir, dass wir auch bei diesen Studien mit einer ähnlichen Hochrisikopatientenpopulation keine gleichwertigen HbA1c-Verläufe oder Blutdruckverläufe erreichen. Ich könnte das jetzt auch in Zahlen benennen. Bei der SUSTAIN-6-Studie haben wir zeitweise HbA1c-Unterschiede von 1 Prozent. Aber in der EMPA-REG-Studie gab es auch HbA1c-Unterschiede bis 0,5 Prozent, in der LEADER-Studie von 0,75 Prozent. Was den systolischen Blutdruck angeht, handelt es sich bei uns um 1,5 mm Quecksilbersäule; in der EMPA-REG-Studie waren das bis zu 4 mm Unterschied. Also, wir gehen tatsächlich nicht davon aus, dass das die Ergebnisse infrage stellt, sondern dass es einfach die Versorgungsrealität widerspiegelt.

Ich würde gern noch etwas zu dem von Herrn Kaiser angesprochenen Punkt sagen, dass es sich hier auch um eine multinationale Studie handle. Meines Erachtens haben wir im Rahmen der Dossiererstellung und auch im Rahmen der Stellungnahme *post hoc* Subgruppenanalysen für Regionaleffekte und auch Versorgungsstandards gezeigt und dargelegt. Insgesamt können wir sagen, dass über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg eigentlich keine konsistente Effektmodifikation zu sehen war. Das heißt, wir gehen davon aus, dass dieser Punkt hier eigentlich nicht mehr diskutiert werden muss. Wir gehen davon aus, dass alle Ergebnisse, die wir hier gesehen haben, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Wenn ich noch ergänzen darf, was das Thema mit den schweren unerwünschten Ereignissen angeht: Da erwähnten Sie, dass wir da die Folgekomplikationen herausgerechnet hätten und keine Signifikanz mehr hätten. Das kann ich so nicht teilen. Wir haben vor allen Dingen die SOC Herzerkrankungen herausgerechnet. Auch nach diesem Herausrechnen haben wir immer noch ein signifikantes Ergebnis und eine Risikoreduktion von 11 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur kurz. – Ich meine, die Analyse könnten wir ja gar nicht selber rechnen. Das ist Ihre zusammenfassende Analyse, in der Sie alle SOCs zu den Folgekomplikationen herausgerechnet haben, kombiniert – eben nicht nur die Herzerkrankungen –, und da kommt dann $p = 0,4487$ heraus.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Darf ich da noch etwas entgegenhalten? – Wir haben einzeln erst die SOC Herzerkrankungen herausgerechnet, einzeln die SOC Nervenerkrankung herausgerechnet, einzeln chirurgische und medizinische Eingriffe und auch Nieren- und

Harnwegseffekte herausgerechnet. Bei den einzeln herausgerechneten SOC's haben wir immer signifikante Ergebnisse, außer wenn wir Erkrankungen des Nervensystems herausrechnen und/oder wenn wir alle SOC's gemeinsam herausrechnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Lehrke, bitte; dann Frau Bickel und Herr Marx.

Herr Prof. Dr. Lehrke (DGK): Ich möchte gerne zur Studienqualität noch etwas sagen. Wenn man sich die Risikofaktoren anschaut, die man gut einstellen kann, für die auch Zielwerte gefordert sind, dann ist hier zum einen das LDL-Cholesterin zu nennen, der Blutdruck, aber auch der HbA1c. Für das LDL-Cholesterin wäre für diese Population ein diesbezüglicher Wert von 70 zu fordern. Es sind ein paar Patienten dabei, die in der Primärprävention sind; da wäre es 100. Das LDL-Cholesterin, das hier erreicht wurde, waren 81 mg/dl, was für mich dafür spricht, dass das durchaus eine gut durchgeführte Studie war, das wäre also erst mal das, was wir auch in anderen vergleichbaren kardiovaskulären Endpunktstudien sehen.

Zum Bluthochdruck: Der anzustrebende Zielbluthochdruck betrug zu dem Zeitpunkt, als die Studie durchgeführt wurde, 140/90. Insofern sind wir im Mittleren unter diesem Blutdruck. Das bedeutet, es sind trotzdem einige Patienten dabei, die darüber sind. Trotzdem haben wir, wenn wir das mit anderen kardiovaskulären Endpunktstudien vergleichen, hier erst einmal ein Erreichen des Zielkorridors für den Blutdruck. Von daher gab es aus meiner Sicht auch hier eine adäquate Durchführung der Studie.

Beim HbA1c würde ich Ihnen zustimmen, dass man sagt, man kann natürlich noch tiefer gehen – die Studie hat sich das auch zum Ziel gesetzt –, aber trotzdem sei noch einmal daran erinnert: Wir hatten einige Studie hierzu: die HbA1c-Reduktion hat keinen Vorteil erbracht. Von daher fand hier auch eine Neubewertung des HbA1c über die letzten Jahre statt, und es wurde ein größerer Therapiekorridor definiert, innerhalb dessen sich der HbA1c aufzuhalten hat. Insofern ist damit unter Umständen auch zu erklären, dass hier die Begeisterung der Zentren, eine strenge HbA1c-Reduktion durchzuführen, geringer war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, dann Herr Marx.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Gemäß Studienprotokoll sollten die Patienten, die einen HbA1c-Wert von < 8 Prozent hatten, zu Studienbeginn erst einmal die Insulindosis um 20 Prozent reduzieren. Wie hoch war dieser Anteil der Patienten in der Studie, bei denen das gemacht werden musste?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Hotzy.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Zu Baseline haben wir in beiden Studienarmen 58 Prozent der Patienten auf Insulintherapie.

(Zuruf von Frau Bickel)

– Dann habe ich Ihre Frage vielleicht nicht ganz verstanden.

Frau Bickel: Das habe ich dem IQWiG-Bericht auch entnommen. Aber es geht um diejenigen Patienten, die halt einen HbA1c-Wert < 8 Prozent hatten und bei denen die Dosis reduziert werden musste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Thiele.

Frau Thiele (Novo Nordisk): Das können wir, glaube ich, im Augenblick leider nicht beantworten, müssen wir nachschauen. Wir können es aber gerne nachliefern. Das wissen wir im Augenblick nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine weitere Frage. Wenn ich es richtig entnommen habe, laufen da noch weitere Endpunktstudien zu Semaglutid. Ist das richtig? Wenn ja, welche Studien sind das, und wann sind diese beendet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Thiele, bitte.

Frau Thiele (Novo Nordisk): Wir haben noch eine Studie aufgelegt. Sie nennt sich SUSTAIN-11-Studie und läuft bis 2021. Hierbei geht es dann wirklich auch um die glykämische Kontrolle. Das ist eine hoffentlich AMNOG-konforme Diabetesstudie. Wie gesagt, sie läuft bis 2021. Dann werden wir auch wieder ein Dossier einreichen wollen.

Entschuldigung, außerdem läuft natürlich die FOCUS-Studie, die ich ja schon erwähnt hatte. Sie läuft natürlich auch, ist aber erst 2025 fertig. Da schließen wir nächsten Monat den ersten Patienten ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.– Herr Kienhöfer, ergänzend?

(Herr Dr. Kienhöfer [Novo Nordisk] schüttelt den Kopf)

– Okay. Dann habe ich Herrn Marx. – Bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Wir konnten dem IQWiG-Bericht jetzt entnehmen, dass in der Studie ein relativ geringer Anteil an einer Therapieeskalation im Sinne einer ICT durchgeführt wurde. Deshalb wollte ich die Kliniker noch einmal konkret fragen, wie Sie das bewerten, insbesondere vor dem Hintergrund des multimorbiden Patientenkollektivs hier in dieser Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Die intensivierete Insulintherapie hat bei der Therapie des Typ-II-Diabetes in diesem Patientenkollektiv an Stellenwert deutlich abgenommen, seitdem eben nicht hypoglykämisierende GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Verfügung stehen. Die Rationale dafür sind auch Studiendaten aus kleineren anderen Studien, wie zum Beispiel die 4b-Studie, die eine ICT oder eben eine Basalinsulintherapie plus die Gabe eines kurz wirksamen GLP-1-Rezeptor-Agonisten zu der Insulintherapie verglichen hat. Andere Studien haben ähnliche Ergebnisse gebracht: gleiche HbA1c-Absenkung, weniger Hypoglykämien im GLP-1-Insulinkombinations-Arm als in der ICT-Gruppe und natürlich der Gewichts- und Blutdruckunterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Herr Marx? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht nur dazu zur Ergänzung. Ja, solche Daten kenne ich auch. Das Problem dieser Studien ist dann natürlich, dass sie genau das, weshalb die intensivierete

Insulintherapie an Bedeutung verloren hat, im Vergleichsarm untersagen, weil das im Interventions-Arm eben gegeben wird. Das ist das Dilemma einer solchen Studie, sodass man sich dann ernsthaft fragen muss, inwieweit man eine solche Studie verblindet durchführen kann, weil es natürlich nicht darum geht, dass es im Interventions-Arm doppelt gegeben wird mit den GLP-1-Agonisten. Aber das, was Sie in der Studie hier eben gemacht haben, ist, dass Sie – – Deswegen ist das keine gute Begründung dafür, dass hier die ICT nicht angewandt wird, weil die GLP-1 eben per Studienprotokoll nicht zur Verfügung standen. Das ist eben das Problem der Studie.

Es geht auch noch um einen anderen Punkt, den Sie, Herr Hecken, in der Einleitung auch erwähnt haben, nämlich die 20-Prozent-Senkung. Es ist natürlich aus einer Perspektive der Interventionsgruppe völlig nachvollziehbar, dass Sie hier am Anfang eine 20-Prozent-Insulinsenkung machen. Aber das ist eben aus einer Perspektive der Kontrollgruppe nicht nachvollziehbar, weil die Patienten ja aus einer Situation – das ist die Definition in dieser Studie – mit einer unzureichenden Blutzuckereinstellung kommen und das dann senken. Auch da ist die Frage also nicht nur, sich darüber Gedanken zu machen, wie man Vergleichstherapie zukünftig umsetzt, sondern auch, sich Gedanken darüber zu machen, wie man Verblindung in einer solchen Situation überhaupt noch machen kann oder ob man nicht in eine Situation geht, aus der heraus man – dann sind wir eben vielleicht auch dabei, nicht nur an FDA und EMA zu denken – versorgungsnähere Fragen beantworten kann, weil man zum Beispiel GLP-1 im Vergleichsarm dann auch ermöglicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gallwitz, Sie hatten sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Vielleicht einfach nur zur Erklärung: Die Studien, die ich genannt habe, das ist einfach die hypothetische Rationale, warum sozusagen die intensivierete Insulintherapie generell in den Hintergrund tritt. Es ist natürlich klar, dass jetzt in der SUSTAIN-6-Studie die Gabe von GLP-1-Analoga im Vergleichsarm nicht vorgesehen war. Die Rationale ist sozusagen, durch die Nichtgabe von schnell wirkendem Insulin zu den Mahlzeiten eine gewisse Therapiesicherheit bezüglich Hypoglykämien hineinzubringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Da habe ich jetzt noch eine Nachfrage. Also, war denn eine intensivierete Therapie ausgeschlossen, also dass man die Insulintherapie intensivieren konnte, hin zu einer ICT?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kienhöfer.

Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk): Nein, diese Therapiemöglichkeit war nicht ausgeschlossen. Es ist alles im Sinne von Standard of Care möglich gewesen, und ich würde hier genau noch ergänzen, dass bei 14 Prozent der Patienten in der Placebo-Gruppe auch eine Basal-Bolus-Therapie, also eine ICT, während der Studie begonnen wurde oder durchgeführt wurde; übrigens bei knapp 7 Prozent der Patienten auch im Interventions-Arm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Woher kommen diese 14 Prozent? Ich frage dies, weil die Neugabe eines Bolus-Insulins in dieser Gruppe deutlich geringer lag, nämlich bei 0,8 Prozent oder so ungefähr; ich gucke gerade noch einmal. – Bolus-Insulin: 8 Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kienhöfer.

Herr Dr. Kaiser: Also, wenn Sie jetzt mit Mischinsulin eine intensivierete Insulintherapie machen, wird es schwierig.

Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk): Wir hatten das separat ausgewiesen, Basal- und Bolus-Insulin.

Herr Dr. Kaiser: Ja, aber die Frage war: Wie viele Patienten haben neu eine intensivierete Insulintherapie bekommen? Ausweislich Ihrer Zahlen haben 8 Patienten gleich 0,5 Prozent neu ein Bolus-Insulin bekommen. Da passen mir Ihre Zahlen jetzt nicht zusammen; vielleicht verstehe ich es einfach nur nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kienhöfer.

Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk): Das ist richtig. Ein Bolus-Insulin alleine haben 0,5 Prozent der Patienten bekommen. Wir haben hier aber auch separat ausgewiesen, wie viele Patienten während der Studie mit einer Basal-Bolus-Therapie begonnen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Sorry, aber das ist nach den Zahlen, die Sie hier vorliegen haben – – Sie haben hier in Ihrem Dossier beschrieben – das haben also nicht wir gerechnet, sondern es steht in Ihrem Dossier –, dass 24 Prozent der Patienten eine neue Insulintherapie bekommen haben. Unter diesen 24 Prozent der Patienten gibt es 11 Prozent, die ein Basalinsulin bekommen haben, und 8 Prozent, die ein Bolus-Insulin bekommen haben. Die Zahlen summieren sich auf mehr als 24 Prozent auf. Das heißt, es sind keine disjunkten Angaben. Also müssen die 8 Patienten tatsächlich die vollständigen Angaben eines neuen Bolus-Insulins sein. Ich verstehe Ihre Zahlen gerade noch nicht; vielleicht können Sie auch sagen, wo sie stehen.

Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk): Also, es waren 0,5 Prozent der Patienten, die ein Bolus-Insulin dazu bekommen haben, nicht 8 Prozent der Patienten.

Herr Dr. Kaiser: Genau, 8 Patienten, 0,5 Prozent.

Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk): 8 Patienten, 0,5 Prozent; genau. 24 Prozent haben neu angefangen mit einer Bolus-Therapie – wir haben das im Dossier auch noch mal ausgewiesen – und 14 Prozent Basal-Bolus. Das steht auf Seite 116 im Modul 4e.

Herr Dr. Kaiser: Jetzt habe ich das Missverständnis: 24 Prozent haben eine Insulintherapie bekommen, –

Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk): Genau.

Herr Dr. Kaiser: – aber nicht eine Basis-Bolus-Therapie.

Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk): Nein.

Herr Dr. Kaiser: 14 Prozent haben eine Mischinsulintherapie bekommen; das ist keine intensivierete Insulintherapie. Das ist etwas anderes. Also haben, wenn man Bolus-Insulingabe als Proxy für den Beginn einer intensivierten Insulintherapie sieht, 8 Patienten – – Auch sie müssen nicht unbedingt eine intensivierete Insulintherapie bekommen haben – wenn überhaupt, dann das –, aber sicherlich nicht das Mischinsulin. Also, es ist praktisch nicht eingesetzt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Aber Sie hatten ja eben bestätigt, es war nicht ausgeschlossen. Das heißt, es war ja eine randomisierte, kontrollierte, verblindete Studie, und es hätte gemacht werden können, sofern die Ärzte die Notwendigkeit dafür gesehen hätten.

Ich habe trotzdem noch eine Frage, weil Sie ja eben – ich glaube, das kam von Ihnen, Herr Professor Gallwitz – gesagt haben, dass GLP-1-Analoga nicht mit einem Hypoglykämierisiko verbunden seien; so kannte ich das eigentlich auch. Jetzt steht aber in der Fachinformation, was ich dann interessant fand: Wenn Ozempic zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Sulfonylharnstoff oder Insulin gegeben wird, solle eine Dosisreduktion von Sulfonylharnstoff oder Insulin erwogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken. – Können Sie mir das erklären?

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich erklärte Ihnen, die hypoglykämisierende Wirkung kommt durch das Insulin oder den Sulfonylharnstoff zustande. Beim Sulfonylharnstoff ist in der Kombination mit inkretinbasierten Therapien noch die Besonderheit zu erwähnen, dass der Hypoglykämieschutz, den die Inkretintherapie alleine hat, durch den Sulfonylharnstoff aufgehoben wird. Das ist in der molekularen Wirkungsweise der Sulfonylharnstoffe erklärt, die eben an die Kalium-ATPase an der Zellmembran der Betazelle binden und damit unabhängig von anderen Wirkprinzipien und unabhängig von der umgebenden Glykosekonzentration eben die Insulinsekretion aus der Betazelle stimulieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Bickel?

Frau Bickel: So richtig verstanden habe ich es immer noch nicht. Dass Sulfonylharnstoffe oder Insulin auf jeden Fall ein Hypoglykämierisiko haben, das ist klar. Aber warum soll ich jetzt deren Dosis senken, wenn ich zusätzlich ein GLP-1-Analagon habe?

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Das ist genau das, was ja auch im Studienprotokoll gemacht worden ist, weshalb wir gesagt haben, das ist durchaus sinnvoll; denn wenn Sie die Insulindosis und den Sulfonylharnstoff als Hypoglykämierisiko lassen, aber jetzt GLP-1 hinzugeben und auf einem anderen Mechanismus das HbA1c zusätzlich herabsetzen, dann erhöhen Sie das Risiko für die Insulin ... *[akustisch unverständlich]*

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Wer möchte zusammenfassen? – Frau Thiele, bitte schön.

Frau Thiele (Novo Nordisk): Vielen Dank für die Diskussion. Aus ihr habe ich jetzt mitgenommen, dass die Studie SUSTAIN 6 Fragen aufwirft, aber dass sie zumindest aus Sicht der Kliniker und Praktiker durchaus eine solide gemachte Studie ist. Wie immer kann man Verbesserungen einführen. Wir müssen uns jetzt aber hier mit dieser Studie beschäftigen.

Ich möchte nochmals darauf hinweisen: Es ist klar, dass darin wenig Patienten eingeschlossen waren. Es war aber auch eine Studie, die so konzipiert war, dass sie zur Zulassung vorgelegt wird. Wir haben trotzdem diese statistisch signifikanten Zeichen in Bezug auf kardiovaskuläre Sicherheit und kardiovaskuläre positive Effekte, die patientenrelevant sind. Wir haben nicht über die Nephropathien gesprochen, die auch hier durchaus mit signifikanten positiven Signalen für die Hochrisikopatientengruppe herausgekommen sind. Ich kann im Grunde genommen den G-BA nur bitten, diese Studie ebenfalls zu bewerten. Wir hoffen da natürlich auf einen entsprechenden Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns jetzt in der letzten reichlichen Stunde hier Rede und Antwort gestanden haben und die offenen Fragen mit uns gemeinsam diskutiert haben. Wir werden das bei der dann abschließenden Entscheidungsfindung zu werten haben. – Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke schön, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 16:35 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-B-214 Semaglutid

Stand: November 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Semaglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Sulfonylharnstoffe
Biguanide
DPP-4-Hemmer (Gliptine)
Glinide
Inkretinmimetika (Glutide)
Alpha-Glukosidasehemmer
SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine)
Thiazolidindione (Glitazone)
Insuline und Analoga

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:
 - Linagliptin vom 21.02.2013 sowie Linagliptin (neues AWG) vom 16.05.2013
 - Dapagliflozin vom 06.06.2013 sowie Dapagliflozin/Metformin vom 07.08.2014
 - Lixisenatid vom 05.09.2013
 - Saxagliptin/Metformin (neues AWG) vom 01.10.2013
 - Vildagliptin sowie Vildagliptin/Metformin vom 01.10.2013; Vildagliptin (erneute Nutzenbewertung) vom 21.05.2015
 - Canagliflozin vom 04.09.2014 sowie Canagliflozin/Metformin vom 05.02.2015
 - Insulin degludec vom 16.10.2014 sowie Insulin degludec (neues AWG) vom 04.12.2014 und vom 20.08. 2015
 - Albiglutid vom 19.03.2015
 - Dulaglutid vom 16. 07 2015
 - Insulin degludec/Liraglutid vom 15.10.2015 sowie Insulin degludec/Liraglutid (neues AWG)

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Semaglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

	<p>vom 04.02.2016</p> <ul style="list-style-type: none">○ Empagliflozin (erneute Nutzenbewertung) sowie Empagliflozin/Metformin vom 01.09.2016○ Sitagliptin sowie Sitagliptin/Metformin vom 15.12.2016 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf)○ Saxagliptin sowie Saxagliptin/Metformin vom 15.12.2016 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf) <ul style="list-style-type: none">– Bestehender Verordnungsausschluss (AM-RL, Anlage III): Glitazone– Bestehende Verordnungseinschränkungen (AM-RL, Anlage III): schnell wirkende/lang wirkende Insulinanaloga, Glinide, orale Antidiabetika, Harn- und Blutzuckerteststreifen– Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL): Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus– Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid (Rapid Report des IQWiG, Auftrag A17-09, vom 23.08.2017, Hinweis: Dieser Report wurde nicht berücksichtigt in der systematischen Evidenzrecherche)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Semaglutid A10BJ06 Ozempic	<p>Ozempic wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet</p> <ul style="list-style-type: none">• als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. <p>Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.</p>
Biguanide	
Metformin A10BA02 z.B. glucobon biomo®	<p>Therapie des Diabetes mellitus Typ II; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Erwachsenen kann glucobon biomo in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden. [...]</p> <p>Bei übergewichtigen erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ II konnte nach Versagen diätetischer Maßnahmen eine Senkung der Häufigkeit von diabetesbedingten Komplikationen unter Behandlung mit Metforminhydrochlorid als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden (siehe 5.1 "Pharmakodynamische Eigenschaften").</p>
Sulfonylharnstoffe	
Glibenclamid A10BB01 z.B. Euglucon® N	<p>Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglukosespiegels geführt haben.</p> <p>Euglucon N kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.</p>
Glimepirid A10BB12 z.B. Amaryl®	<p>Amaryl ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Gliquidon A10BB08 z.B. Glurenorm®	Glurenorm wird angewendet bei nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ II), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht und ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Glurenorm kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.
Gliclazid A10BB09 z.B. DIADISTANE®	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ II) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduzierung alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen.

Alpha-Glucosidase-Inhibitoren

Acarbose A10BF01 z.B. Acarbose – 1 A Pharma®	Acarbose - 1 A Pharma ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM, Diabetes mellitus Typ 2), wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde. Acarbose - 1 A Pharma kann in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet werden.
Miglitol A10BF02 z.B. Diastabol®	Diastabol wird für die Behandlung von Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus Typ 2 (NIDDM) in Verbindung mit Diät oder Diät und Sulfonylharnstoffen empfohlen, wenn durch Diät allein oder durch Diät und Sulfonylharnstoff-Therapie der Blutzucker nicht ausreichend eingestellt werden kann.

GLP-(Glucagon-like Peptide)-1-Rezeptor-Agonisten (Inkretinmimetika)

Albiglutid A10BX13 Eperzan®	Eperzan ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als: Monotherapie Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird. Kombinationstherapie In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).
Dulaglutid A10BX14 Trulicity®	Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als: Monotherapie Sofern bei Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann. Kombinationstherapie

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. Daten zu verschiedenen Kombinationen).
Exenatide A10BX04 z.B. Byetta®	Byetta ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> - Metformin - Sulfonylharnstoffen - Thiazolidindionen - Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat - Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. Byetta ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Arzneimitteln keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.
Liraglutid A10BX07 Victoza®	Victoza wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist • zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.
Insulin degludec/ Liraglutid A10AE56 Xultophy®	Xultophy wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen).
Lixisenatid ¹ A10BX10 Lyxumia®	Lyxumia wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen, siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Gliptine (DPP (Dipeptidylpeptidase)-4 Hemmer)

¹ Marktrücknahme bei bestehender Zulassung

<p>Linagliptin A10BH05 Trajenta®</p>	<p>Trajenta wird angewendet bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als:</p> <p>Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenn Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist. <p>Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes einschließlich Insulin, wenn diese zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten zu verschiedenen Kombinationen).
<p>Saxagliptin A10BH03 Onglyza®</p>	<p>Onglyza ist bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist. • In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen).
<p>Saxagliptin/Metformin A10BD10 Komboglyze®</p>	<p>Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind. • In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen). • Bei Patienten, die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.
<p>Sitagliptin A10BH01 z.B. Januvia®</p>	<p>Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:</p> <p>Als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist. <p>Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. • einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist. • einem Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma(PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPARγ-Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken. <p>Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. • einem PPARγ-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung

	<p>plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. Januvia ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p>
<p>Sitagliptin/Metformin A10BD07 z.B. Janumet®</p>	<p>Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Janumet ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden. Janumet ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. Janumet ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma(PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPARγ-Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. Janumet ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p>
<p>Vildagliptin A10BH02 z.B. Jalra®</p>	<p>Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:</p> <p>Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist. In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit - Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, - einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, - einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist. <p>orale Dreifach-Kombinationstherapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen. <p>Vildagliptin ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.</p>
<p>Vildagliptin/Metformin¹ A10BD08 z.B. Eurcreas®</p>	<p>Vildagliptin/Metformin ist für die Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus indiziert: Vildagliptin/Metformin ist für die Behandlung von Erwachsenen indiziert, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal</p>

	<p>verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.</p> <p>Vildagliptin/Metformin ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. Dreifachkombinationstherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert bei erwachsenen Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können.</p> <p>Vildagliptin/Metformin ist als Dreifachkombinationstherapie mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.</p>
Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)	
<p>Canagliflozin A10BX11 Invokana®</p>	<p>Invokana wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als: Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird. <p>Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Als Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).
<p>Canagliflozin/Metformin A10BD16 Vokanamet®</p>	<p>Vokanamet wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, - bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für Daten zu verschiedenen Kombinationstherapien) - bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten.
<p>Dapagliflozin A10BX09 z.B. Forxiga®</p>	<p>Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als:</p> <p>Monotherapie</p> <p>Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.</p> <p>Add-on-Kombinationstherapie</p> <p>In Kombination mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen).</p>
<p>Dapagliflozin/Metformin</p>	<p>Xigduo ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und</p>

A10BD15 z.B. Xigduo®	Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: - bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird - in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen) - bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.
Empagliflozin A10BX12 Jardiance®	Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.
Empagliflozin/Metformin A10BD20 Synjardy®	Synjardy ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter ihrer maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend eingestellt sind • in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. Studienergebnisse im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.
Glinide	<i>Verordnungseinschränkung Anlage III – AM-RL</i>
Nateglinid A10BX03 Starlix®	Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.
Repaglinid A10BX02 z.B. Repaglinid AL®	Repaglinid ist indiziert bei Patienten mit Typ 2 Diabetes (NIDDM, nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus), wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Typ 2 Diabetes-Patienten in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann. Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.
Glitazone	<i>Verordnungsausschluss Anlage III – AM-RL</i>
Humaninsuline	

Insulin human A10A C01 z.B. Berlinsulin H 30/70	Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen.
Insulinanaloga	<i>Verordnungseinschränkung Anlage III – AM-RL</i>
Insuline schnell wirkend: Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisin A10AB01-06 z.B. NovoRapid 100 I.E./ml	NovoRapid wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.
Insuline lang wirkend: Insulin glargin, Insulin detemir, Insulin degludec A10AE01-06 z.B. Lantus 100 I.E./ml	Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter. Behandlung des Insulin degludec: Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	1
Indikation:.....	2
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	4
Cochrane Reviews.....	33
Systematische Reviews	36
Leitlinien	125
Literatur:.....	152
Anhang 1:.....	164
Anhang 2:.....	165
Anhang 3.....	166

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, CADTH, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Die Recherche wurde am 28.04.2016 abgeschlossen (Suchzeitraum eingeschränkt auf die letzten 5 Jahre) und ergab 1322 Quellen. Eine Folgerecherche, die am 05.01.2017 abgeschlossen wurde (Suchzeitraum eingeschränkt auf April 2016 bis Januar 2017) ergab 173 Quellen. Die Treffer wurden nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Für die Synopse wurden nur die Quellen aus den letzten 5 Jahren berücksichtigt. Insgesamt ergab dies 130 Dokumente, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden. Am 03.07.2017 erfolgte eine Überprüfung der eingeschlossenen Leitlinien, bei der zwei Leitlinien durch die aktuelleren Versionen ausgetauscht wurden.

Indikation:

Diabetes mellitus Typ 2

Abkürzungen:

ACP	American College of Physicians
AE	Adverse event
AM	Arzneimittel
AGI	Alpha-Glukosidaseinhibitor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body mass index
BIAsp	Biphasic insulin aspart
CI	Confidence Interval
CHF	Congestive heart failure
CV	cardiovascular
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DBP	Diastolic blood pressure
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGIM	Deutsche Gesellschaft für innere Medizin
DPP-4	Dipeptidylpeptidase IV
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
FINS	Fasting plasma insulin
FPG	Fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	Glucagon like peptide-1
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High density lipoprotein
HOMA-b	Homeostasis model assessment-b
HOMA-IR	Homeostasis model assessment-insulin resistance
HRQoL	Health Related Quality of Life
IAsp	Insulin Aspart
IDet	Insulin Detemir
IGlar	Insulin Glargin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
LDL	Low density lipoprotein
MD	Mean difference
Met	Metformin
MH-OR	Mantel-Haenszel odds ratio
MI	Myocardial infarction
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
NPH	neutrales Protamin Hagedorn
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	Oral antidiabetic drugs
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PPG	Postprandial glucose

RCT	Randomized controlled trial
RR	Risk ratio
SAE	Severe adverse events
SBP	Systolic blood pressure
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium dependent glucose transporter 2
SH	Sulfonylharnstoffe
SOC	Systemorganklasse
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TG	Triglyzerid
TRIP	Turn Research into Practice Database
TZD	thiazolidinediones
UTI	Urinary tract infection
WMD	Weighted mean difference
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2016 [30]. 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 – Sitagliptin 15. Dezember 2016</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2016 [97], IQWiG, 2013 [96], G-BA, 2013 [29].</p>	<p>Anlage XII wird wie folgt geändert:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die Angaben zu Sitagliptin in der Fassung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 (BAnz AT 14.11.2013 B4) werden aufgehoben.2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sitagliptin wie folgt ergänzt: <p>Zugelassenes Anwendungsgebiet¹: Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia®/Xelevia® indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: Als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none">– bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist. <p>Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit:</p> <ul style="list-style-type: none">– Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken.– einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.– einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPARγ)-Agonisten (d.h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPARγ-Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken² <p>Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:</p> <ul style="list-style-type: none">– einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.– einem PPARγ-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. <p>Januvia®/Xelevia® ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p> <p>¹ Zulassungen vom 29.07.2009 (a), 21.03.2007 (b), 19.12.2007 (c), 02.06.2009 (d), 09.11.2009 (e).</p> <p>² Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt diese Wirkstoffkombination für die Nutzenbewertung von Sitagliptin nach § 35a SGB V.</p> <p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>a) <u>Für die Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die</u></p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

c) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/Unverträglichkeit nicht geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

e) In Kombination mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

	<p>Humaninsulin + Metformin</p> <p>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2016 [32].</p> <p>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 – Sitagliptin/Metformin</p> <p>15. Dezember 2016</p> <p>Siehe auch: IQWiG 2016 [99], G-BA, 2013 [31], IQWiG, 2013 [61]; IQWiG, 2013 [98].</p>	<p>Anlage XII wird wie folgt geändert:</p> <p>1. Die Angaben zu Sitagliptin/Metformin in der Fassung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 (BAnz AT 14.11.2013 B4) werden aufgehoben.</p> <p>2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin wie folgt ergänzt:</p> <p>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</p> <p>Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:</p> <p>Janumet® ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.</p> <p>Janumet® ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.</p> <p>Janumet® ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferatoraktivierter Rezeptor gamma (PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPARγ-Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.2</p> <p>Janumet® ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p> <p>a) <u>Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt:</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

	<p>b) <u>Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken:</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Humaninsulin + Metformin</p> <p>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) <u>Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken:</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Humaninsulin + Metformin</p> <p>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2016 [28]. 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 – Saxagliptin/Metformin 15. Dezember 2016</p>	<p>Anlage XII wird wie folgt geändert:</p> <ol style="list-style-type: none"> Die Angaben zu Saxagliptin/Metformin in der Fassung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 (BAnz AT 14.11.2013 B4) werden aufgehoben. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin wie folgt ergänzt: <p>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</p> <p>Komboglyze® ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.</p> <p>Komboglyze® ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.</p>

<p>Siehe auch: IQWiG 2016 [95], G-BA, 2013 [52], IQWiG 2013 [59], IQWiG 2013 [92],</p>	<p>Komboglyze® ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach- Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p>a) <u>Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <u>Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin</p> <p>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2016 [26]. 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 –</p>	<p>Anlage XII wird wie folgt geändert:</p> <ol style="list-style-type: none"> Die Angaben zu Saxagliptin in der Fassung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 (BAnz AT 14.11.2013 B4) werden aufgehoben. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Saxagliptin wie folgt ergänzt: <p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Onglyza ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.² Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit</p> <ul style="list-style-type: none"> Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von

Saxagliptin

15. Dezember
2016

Siehe auch:
IQWiG 2016 [94],
IQWiG 2016 [91],
G-BA, 2013 [45],
IQWiG, 2013
[89].

Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

- einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.³

Als orale Dreifachtherapie

- in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

a) In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

	<p>Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2016 [24]. 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 01. September 2016</p> <p>Siehe auch: IQWiG 2016 [76], G-BA 2015 [49], IQWiG, 2014 [65], IQWiG, 2014 [75].</p>	<p>Anlage XII wird wie folgt geändert:</p> <ol style="list-style-type: none"> Die Angaben zu Empagliflozin in der Fassung des Beschlusses vom 5. Februar 2015 (BAnz AT 06.03.2015 B4) werden aufgehoben. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Empagliflozin wie folgt ergänzt: <p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Mai 2014):</p> <p>Jardiance® ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als:</p> <p><u>Monotherapie</u></p> <p>Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.</p> <p><u>Add-on-Kombinationstherapie</u></p> <p>In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen).</p> <p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>a) <u>In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird</u></p> <p>a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) jeweils in Kombination mit weiterer Medikation</p>

zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

b1.1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b1.2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

b2.1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2.2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von

Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber Metformin und Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber Metformin und Humaninsulin jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²

	<p>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²:</p> <p>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>
<p>G-BA, 2016 [25]. 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/Metformin 01. September 2016</p> <p>Siehe auch: IQWiG 2016 [77].</p>	<p>Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin wie folgt ergänzt: Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Mai 2015):</p> <p>Synjardy® ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen). • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. <p><u>a) Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:</u></p> <p>a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glimepirid) + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit diesen anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:</u></p>

	<p>b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹ Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren² (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>c) Kombinationstherapie mit Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:</u> c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹ Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2016 [51]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschus</p>	<p>Fazit: Die Richtlinie wird wie folgt geändert: 1. Die Anlage 1 der DMP-Anforderungen-Richtlinie wird wie folgt gefasst:</p>

ses über eine Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie: Änderung der Anlage 1 (**DMP Diabetes mellitus Typ 2**) und Änderung der Anlage 8 (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – Dokumentation)

21. Januar 2016

Siehe auch: **G-BA, 2005 [16]; G-BA, 2008 [18]; IQWiG, 2011[100]**

Behandlung nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten, verfügbaren Evidenz sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen Versorgungssektors (§ 137f Abs. 2 Satz 2 Nr. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch, SGB V)

2. Die Anlage 8 der DMP-Anforderungen-Richtlinie wird wie folgt geändert:

a) Die laufende Nummer 3 wird wie folgt gefasst:

Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Ausprägung
„3	Fußstatus	1. Pulsstatus: Unauffällig/ Auffällig/ Nicht untersucht 2. Sensibilitätsprüfung: Unauffällig/ Auffällig/ Nicht untersucht 3. weiteres Risiko für Ulcus: Fußdeformität/ Hyperkeratose mit Einblutung/ Z.n. Ulcus/ Z.n. Amputation/ ja/ nein/ nicht untersucht 4. Ulkus: oberflächlich/ tief/ nein/ nicht untersucht 5. (Wund)Infektion: ja/ nein/ nicht untersucht*

b) In der Zeile zu der laufenden Nummer 3a wird in der Spalte Dokumentationsparameter nach dem Wort „Injektionsstellen“ der Klammerzusatz „(bei Insulintherapie)“ eingefügt.

c) Der laufenden Nummer 3a wird folgende laufende Nummer 3b angefügt:

Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Ausprägung
„3b	Intervall für künftige Fußinspektionen (bei Patientinnen und Patienten ab dem vollendeten 18. Lebensjahr)	Jährlich/alle 6 Monate/alle 3 Monate oder häufiger*

d) In der Zeile zu der laufenden Nummer 12 wird in der Spalte Dokumentationsparameter das Wort „orale“ gestrichen.

e) Nach der laufenden Nummer 18 wird folgende laufende Nummer 18a eingefügt:

Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Ausprägung
„18a	Schulung schon vor Einschreibung ins DMP bereits wahrgenommen ⁵⁾	Diabetes-Schulung/Hypertonie-Schulung/Keine*

f) Der Fußnote 4 wird folgende Fußnote 5 angefügt:
⁵⁾Hinweis für die Ausfüllanleitung: Die Angaben sind nur bei der ersten Dokumentation zu machen.“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am ersten Tag des auf die Veröffentlichung im Bundesanzeiger folgenden Quartals in Kraft.

G-BA, 2016 [20].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse **Glinide** zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom

Fazit:

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Juni 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V []), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage III wird um eine Nummer 50 ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
50. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen: - Nateglinid - Repaglinid Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.	Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

<p>18. Februar 2016</p> <p>Siehe auch: G-BA, 2016 [21], IQWiG, 2009 [78]</p>	
<p>G-BA, 2016 [40].</p> <p>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 – Insulin degludec/Liraglutid (<i>neues Anwendungsgebiet</i>)</p> <p>4. Februar 2016</p> <p>Siehe auch IQWiG, 2015 [83]</p>	<p>Fazit:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec /Liraglutid in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, wenn diese in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen:</p> <p>Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin, bzw. Metformin plus Humaninsulin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2015 [41].</p> <p>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 –</p>	<p>Fazit:</p> <p>a) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder Metformin in Kombination mit Insulin nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p> <p>b) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika</p>

<p>Insulin degludec/Liraglutid</p> <p>15. Oktober 2015</p> <p>Siehe auch IQWiG, 2015 [82].</p>	<p>zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen:</p> <p>b1) in der Kombination mit Metformin</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin plus ggf. Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin plus Metformin¹: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b2) in Kombination mit oralen Antidiabetika (außer Metformin):</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin plus ggf. Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin plus Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2015 [33].</p> <p>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 – Vildagliptin</p> <p>21. Mai 2015</p> <p>Siehe auch: G-BA, 2013 [46]; IQWiG, 2013 [101], IQWiG, 2013 [62]; IQWiG, 2015 [102].</p>	<p>Fazit:</p> <p>In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Vildagliptin in der Fassung vom 1. Oktober 2013 unter c) wie folgt geändert:</p> <p>Die Angaben zu Vildagliptin unter c) „Zweifachkombination Vildagliptin mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist“ werden wie folgt gefaßt:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

<p>G-BA, 2015 [38]. 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 – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) vom 20. August 2015 Siehe auch IWiG, 2015 [81], IQWiG, 2015 [67]</p>	<p>Fazit: a) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin1: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in der Monotherapie: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in Kombination mit anderen Antidiabetika: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin plus Metformin <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin (plus Metformin): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2015 [34]. 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 – Albiglutid 19. März 2015 Siehe auch</p>	<p>Fazit: a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt b1) In der Zweifachkombination mit Metformin Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist,</p>

<p>IQWiG, 2014 [68].</p>	<p>ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):</p> <p>Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Metformin + Humaninsulin</p> <p>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber Metformin und Humaninsulin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Metformin + Humaninsulin</p> <p>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) gegenüber Metformin und Humaninsulin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2015 [36]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine</p>	<p>Fazit:</p> <p>a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung alleine nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:</p>

<p>Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dulaglutid vom 16. Juli 2015</p> <p>Siehe auch IQWiG, 2014 [74]; IQWiG, 2014 [66]</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) In der Zweifachkombinationstherapie mit einem oralen Antidiabetikum, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert: b1) In der Zweifachkombination mit Metformin: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin in Kombination mit Glimepirid: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin): Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) In der Dreifachkombinationstherapie mit zwei oralen Antidiabetika, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber Metformin und Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) In Kombination mit Insulin, mit oder ohne orales Antidiabetikum,</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</p>
<p>G-BA, 2015 [48]. 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 – Canagliflozin/ Metformin 5. Februar 2015 Siehe auch G-BA, 2015 [53]; IQWiG, 2014 [71]</p>	<p>Fazit:</p> <p>a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

<p>G-BA, 2014 [39]. 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 – Insulin degludec 16. Oktober 2014 Siehe auch IQWiG, 2014 [80]</p>	<p>Fazit:</p> <p>a) Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin plus Humaninsulin <p><i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Humaninsulin plus ggf. Metformin <i>(Hinweis: In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne orales Antidiabetikum) im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert)</i></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin (plus ggf. Metformin):</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen: Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Humaninsulin</p>
<p>G-BA, 2014 [37]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über</p>	<p>Fazit:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombination mit einem oder mehreren anderen Antidiabetika (außer Insulin) ist:</p> <p>Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)</i></p>

<p>die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) 4. Dezember 2014</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin: Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [22]. 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 – Canagliflozin 4. September 2014 Siehe auch IQWiG, 2014 [70]; IQWiG, 2014 [64]</p>	<p>Fazit: a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit Metformin) Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) BAnz AT 24.12.2014 B3 3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist,</p>

	<p>ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Metformin + Humaninsulin</p> <p>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin und Humaninsulin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>e) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Metformin + Humaninsulin</p> <p>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [23]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach</p>	<p>Fazit:</p> <p>a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</p>

<p>§ 35a SGB V – Dapagliflozin/Metformin</p> <p>7. August 2014</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2014 [72].</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [47].</p> <p>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 - Vildagliptin/Metformin</p> <p>1. Oktober 2013</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [103]; IQWiG, 2013 [63];</p>	<p>Fazit:</p> <p>a) Zweifachkombination Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [44].</p> <p>Beschluss des</p>	<p>Fazit:</p> <p>a) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend</p>

<p>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 – Lixisenatid</p> <p>5. September 2013</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [88].</p>	<p>senkt:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Add-on Zweifach-Kombination mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin), wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p><i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Add-on Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin</p> <p><i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</i></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin:</p> <p>Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p> <p>d) Add-on Kombination mit einem Basalinsulin mit oder ohne Metformin, wenn Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin</p> <p><i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [42].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-</p>	<p>Fazit:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin. <p><i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß</i></p>

<p>RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin (<i>neues Anwendungsgebiet</i>)</p> <p>16. Mai 2013</p> <p>Siehe auch IQWiG, 2012 [86]</p>	<p><i>Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist.)</i></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:</p> <p>Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</p>
<p>G-BA, 2013 [43].</p> <p>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 – Linagliptin</p> <p>21. Februar 2013</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2011 [87]</p>	<p>Fazit:</p> <p>a) Monotherapie Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p> <p>b) Zweifachkombinationstherapie: Linagliptin + Metformin Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Dreifachkombinationstherapie: Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin <i>(Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [27].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der</p>	<p>Fazit:</p> <p>Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht</i></p>

<p>Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin (<i>neues Anwendungsgebiet</i>)</p> <p>1. Oktober 2013</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [93].</p>	<p><i>ausreichend wirksam ist</i>).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [35].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin</p> <p>6. Juni 2013</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [73]; IQWiG, 2013 [60]</p>	<p>Fazit:</p> <p>a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)</p> <p><i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i></p>

	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>IQWiG, 2013 [90]. Saxagliptin (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 28. November 2013</p>	<p>Ziel: Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus für das im Juli 2013 neu zugelassene Anwendungsgebiet der Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. • Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). <p>Ergebnisse</p> <p>Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Saxagliptin in der Monotherapie zu treffen.</p> <p>Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.</p>
<p>G-BA, 2010 [17]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV:</p>	<p>Fazit:</p> <p>I. Die Anlage IV wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt: Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren - auch Gliptine oder Inkretinverstärker genannt - sind orale Antidiabetika. Im März 2007 wurde mit Sitagliptin der erste Vertreter dieser Wirkstoffklasse in Europa zugelassen. Es folgten im September 2007 Vildagliptin und 2009 Saxagliptin. Weitere DPP-4 Inhibitoren wie Alogliptin, Denagliptin, Dutogliptin oder Linagliptin sind in der Entwicklung. In Europa sind Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin als Mono- und teilweise auch als fixe Kombinationspräparate mit Metformin verfügbar. Sie sind für die Behandlung erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Die zugelassenen Anwendungsgebiete beschränken sich auf Patienten, bei denen mit einer Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle</p>

Therapiehinweis
zu **Gliptinen
bzw. DPP-4
Inhibitoren**
7. Dezember
2010

erzielt wurde. Außerdem wird grundsätzlich der vorrangige Einsatz von Metformin vorausgesetzt, es sei denn, es besteht eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Metformin. Für die Add-on Kombinationstherapie mit Gliniden oder Alphaglucosidasehemmern sind die DPP-4 Inhibitoren nicht untersucht.

		Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin
Zugelassene Anwendungsgebiete		z.B. Januvia, Xeluvia	z.B. Galvus, Jalra	z.B. Onglyza
		1 x 100 mg ggf. Dosisreduktion mit SH / Insulin	2 x 50 mg, 1x 50 mg mit SH	1 x 5 mg, ggf. Dosisreduktion mit SH
Monotherapie		-Diät und Bewegung allein nicht ausreichend und - Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet	nein	nein
Orale Zweifachkombination mit	Metformin	Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin nicht ausreichend	trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen Metformin unzureichend eingestellt	Metformin-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend
	Sulfonylharnstoff (SH)	- Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem SH in der höchsten vertragenen Dosis nicht ausreichend und - Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet	- Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines SH unzureichend und - Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet	- SH-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend - Metformin ungeeignet
	Thiazolidindion (TZD)*	- Anwendung eines TZD* angebracht und - Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem TZD* nicht ausreichend	- ungenügende Blutzuckereinstellung und - Patient für Anwendung eines TZD* geeignet	- Patient für die Anwendung eines TZDs* geeignet - TZD*-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="477 199 624 454">Orale Dreifachkombination mit</td> <td data-bbox="624 199 790 327">SH und Metformin</td> <td data-bbox="790 199 1002 327">Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit SH und Metformin nicht ausreichend</td> <td data-bbox="1002 199 1190 327">nein</td> <td data-bbox="1190 199 1390 327">nein</td> </tr> <tr> <td data-bbox="477 327 624 454"></td> <td data-bbox="624 327 790 454">TZD* und Metformin</td> <td data-bbox="790 327 1002 454">Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit TZD* und Metformin nicht ausreichend</td> <td data-bbox="1002 327 1190 454">nein</td> <td data-bbox="1190 327 1390 454">nein</td> </tr> <tr> <td data-bbox="477 454 790 611">zusätzlich zu Insulin</td> <td data-bbox="790 454 1002 611"></td> <td data-bbox="790 454 1002 611">Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) nicht ausreichend</td> <td data-bbox="1002 454 1190 611">nein</td> <td data-bbox="1190 454 1390 611">nein</td> </tr> </table> <p data-bbox="485 629 1382 701">* Nach Verordnungsausschluss der Glitazone (TZD) in den Arzneimittelrichtlinien und Vertriebeinstellung von Rosiglitazon durch Anordnung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte, stellt die Kombinationstherapie mit Glitazonen keine alternative Behandlungsoption mehr dar.</p>	Orale Dreifachkombination mit	SH und Metformin	Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit SH und Metformin nicht ausreichend	nein	nein		TZD* und Metformin	Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit TZD* und Metformin nicht ausreichend	nein	nein	zusätzlich zu Insulin		Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) nicht ausreichend	nein	nein
Orale Dreifachkombination mit	SH und Metformin	Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit SH und Metformin nicht ausreichend	nein	nein												
	TZD* und Metformin	Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit TZD* und Metformin nicht ausreichend	nein	nein												
zusätzlich zu Insulin		Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) nicht ausreichend	nein	nein												
<p>G-BA, 2010 [55]. Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und – ausschüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Siehe auch: IQWiG, 2008 [79].</p>	<p>Fazit: Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWiG im Jahr 2008. Verordnungsausschluss der Glitazone: „Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.“</p>															
<p>IQWiG, 2009 [85]. Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 26.02.2009 Siehe auch G-BA, 2010 [54]</p>	<p>Fazit: Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander. Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.</p>															
<p>G-BA, 2008 [50]. Bekanntmachung eines Beschlusses des</p>	<p>Fazit: „Nach diesem Beschluss sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. In den tragenden Gründen zu diesem Beschluss hat der G-BA ausgeführt, in welchen</p>															

<p>Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10:</p> <p>Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p> <p>10. April 2008</p> <p>Siehe auch IQWiG, 2005 [84].</p>	<p>medizinisch begründeten Einzelfällen Insulinanaloga ausnahmsweise weiterhin verordnet werden können.“</p>
<p>G-BA, 2008 [19]. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide</p> <p>19. Juni 2008/16. Oktober 2008</p> <p>Siehe auch IQWiG, 2007 [69]</p>	<p>Fazit:</p> <p>Unwirtschaftlichkeit von Exenatide: „Einsatz sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich.“</p>

Cochrane Reviews

<p>Shyangdan DS et al., 2011 [119].</p> <p>Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the effects of glucagon-like peptide analogues in patients with type 2 diabetes mellitus.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Pat (>18 J) mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: GLP-1 analogue (auch in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff)</p> <p>Komparator: placebo, insulin, an oral anti-diabetic agent, or another GLP-1 analogue</p> <p>Endpunkt: <u>Primary outcomes:</u> HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht <u>Secondary outcomes:</u> HRQoL, Adverse events, mortality, morbidity (both specific to diabetes such as retinopathy or nephropathy, and cardiovascular morbidity, for example angina pectoris, myocardial infarction, heart failure, stroke, peripheral vascular disease), blood pressure, fasting blood glucose and post-prandial glucose, plasma lipids, beta-cell function</p> <p>Studiendauer: mind. 8 Wochen</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis März 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=6,899)</p> <p>Qualität der Studien/ Risk of bias: Cochrane risk of bias tool</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien</u></p>

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
A - Rosenstock 2009	?	?	+	+	+
E - Bergenstal 2010	+	+	+	+	+
E - Blevins 2011	+	?	-	+	+
E - Diamant 2010	+	+	-	+	+
E - Drucker 2008	?	?	-	+	+
Lixi - Ratner 2010	+	+	+	+	+
L - Kaku 2010	?	?	+	+	+
L - LEAD 1 Marre 2009	?	?	+	+	+
L - LEAD 2 Nauck 2009	+	+	+	+	+
L - LEAD 4 Zinman 2009	+	+	+	+	+
L - LEAD 5 Russell-J 2009	+	+	?	+	+
L - LEAD 6 Buse 2009	?	+	-	+	+
L - Pratley 2010	+	+	-	+	+
LY2189265 -Umpierrez 2011	+	?	+	+	+
L - Yang 2010	?	?	+	+	+
T - Nauck 2009	+	+	+	+	+
T - Ratner 2010	+	?	+	+	+

(Darstellung nur für **Exanatide and Liraglutid**)

Exanatide

Exenatide versus DPP-4 inhibitors (sitagliptin), 1 trial

HbA1c: significantly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with sitagliptin 100 mg daily (-1.5% versus -0.9%, P < 0.00001).

Weight change: once weekly exenatide led to a significantly greater weight loss than sitagliptin 100 mg daily (-2.3 versus -0.8 kg, P = 0.0009).

Exenatide versus insulin (glargine) 1 trial

HbA1c: Once weekly exenatide led to a slightly greater reduction in HbA1c than with insulin glargine (-1.5% versus -1.3%).

Liraglutide

Liraglutide (0.9 mg) versus placebo, 1 trial

HbA1c: The reduction in HbA1c level at end of the study was significantly greater with 0.9 mg liraglutide than with 0.6 mg liraglutide (-

1.56% versus -1.46%) or placebo (-1.56% versus -0.4%).

Liraglutide (1.2 mg) versus placebo, 3 trials

HbA1c: The overall mean difference was -1.15 (95% CI -1.33 to -0.96, P < 0.00001)

Liraglutide (1.8 mg) versus placebo, 4 trials

HbA1C: difference of -1.15 (95% CI -1.31 to -0.99, P < 0.00001)

Liraglutide (1.8 mg) versus insulin (glargine) 1 trial

HbA1c: significantly more reduced with 1.8 mg liraglutide than with insulin glargine (mean difference -0.24%, 95%CI -0.39 to -0.08, P = 0.0015 according to the original analysis).

Liraglutide versus sulphonylurea (glimepiride) 2 trials

HbA1c: no significant difference between 1.2 or 1.8 mg liraglutide and glimepiride.

GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist

GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist (exenatide vs liraglutide), 1 trial

HbA1c: significantly more reduced with liraglutide (-1.22% versus -0.79%, mean difference 0.33 (95% CI 0.11 to 0.55, P < 0.0001).

Summary:

In comparison with placebo, all GLP-1 agonists reduced glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c) levels by about 1%. Exenatide 2 mg once weekly and liraglutide 1.8 mg reduced it by 0.20% and 0.24% respectively more than insulin glargine. Exenatide 2 mg once weekly reduced HbA1c more than exenatide 10 µg twice daily, sitagliptin and pioglitazone. Liraglutide 1.8 mg reduced HbA1c by 0.33% more than exenatide 10 µg twice daily. Liraglutide led to similar improvements in HbA1c compared to sulphonylureas but reduced it more than sitagliptin and rosiglitazone.

Both exenatide and liraglutide led to greater weight loss than most active comparators, including in participants not experiencing nausea.

Hypoglycaemia occurred more frequently in participants taking concomitant sulphonylurea. GLP-1 agonists caused gastrointestinal adverse effects, mainly nausea. These adverse events were strongest at the beginning and then subsided. Beta-cell function was improved with GLP-1 agonists but the effect did not persist after cessation of treatment.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Studies were mostly of short duration, usually 26 weeks. Both exenatide and liraglutide led to greater weight loss than most active comparators, including in participants not experiencing nausea. Hypoglycaemia occurred more frequently in participants taking concomitant

	<p>sulphonylurea. GLP-1 agonists caused gastrointestinal adverse effects, mainly nausea. These adverse events were strongest at the beginning and then subsided. Beta-cell function was improved with GLP-1 agonists but the effect did not persist after cessation of treatment. None of the studies was long enough to assess long-term positive or negative effects.</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Systematische Reviews

<p>Gu J et al., 2016 [57]. The efficacy and safety of liraglutide added to metformin in patients with diabetes: a metaanalysis of randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung In this study we conducted a meta-analysis to compare the efficacy and safety of liraglutide plus metformin with other drugs in patients with T2DM.</p>
	<p>2. Methodik Population: adult patients with T2DM [HbA1c between either 6.5 or 7.0 and either 10.0 or 11.0%, depending on previous treatment] Intervention: Liraglutide plus metformin Komparator: antidiabetic therapy or placebo Endpunkt: HbA1c, bodyweight, fasting plasma glucose (FPG), postprandial plasma glucose (PPG), systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Feb. 2016 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 RCTs (N= 4,657) Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale Heterogenität: I² statistic of < 25%, ~50%, ~75%, ~100% are considered to have no, low, moderate, and high degree of heterogeneity</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung <u>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien:</u> 5 Studien = Jadad Score 3; 4 Studien = Jadad Score 4 (Any study with a score ≥ 3 is considered to be of high quality)</p>

Study	Year	Intervention
Nauck M ¹⁹	2009	0.6 mg liraglutide
		1.2 mg liraglutide
		1.8 mg liraglutide
		4 mg glimepiride
		Placebo
Russell-Jones D ²⁰	2009	1.8 mg liraglutide
		Placebo
		24IU insulin glargine
Dungan KM ⁴¹	2014	1.8 mg liraglutide
		1.5 mg dulaglutide
Ma ZJ ⁴²	2015	1.8 mg liraglutide
		NPH
Davies M ⁴³	2011	1.2 mg liraglutide
		1.8 mg liraglutide
		100 mg sitagliptin
Brady EM ⁴⁴	2014	1.2 mg liraglutide
		4 mg glimepiride
Yang W ⁴⁵	2011	0.6 mg liraglutide
		1.2 mg liraglutide
		1.8 mg liraglutide
		4 mg glimepiride
Charbonnel B ⁴⁶	2013	1.2 mg liraglutide
		100 mg sitagliptin
Pratley R ⁴⁰	2011	1.2 mg liraglutide
		1.8 mg liraglutide
		100 mg sitagliptin

Ergebnisse (9 RCTs)

(1) Change in HbA1c

- **Liraglutide plus metformin significantly decreased HbA1c** compared with control (placebo, sitagliptin, glimepiride, dulaglutide, insulin glargine, and NPH) (WMD = -0.36 %, 95%CI: - 0.57%, - 0.14%; P = 0.001).
- Liraglutide (1.8 mg/day) plus metformin significantly lowered HbA1c compared with sitagliptin (WMD = - 0.60%, 95%CI: - 0.62%, - 0.58%; P < 0.001), dulaglutide (WMD = -0.06%, 95%CI: - 0.07%, - 0.05%; P < 0.001), and insulin glargine (WMD = - 0.24%, 95%CI: - 0.26%, - 0.22%; P < 0.001), but not glimepiride (WMD = 0.00%, 95%CI: - 0.03%, 0.03%; P = 0.936)
- Liraglutide (1.2 mg/day) plus metformin notably decreased HbA1c compared with sitagliptin (WMD = -0.28%, 95%CI: -0.47%, - 0.10%; P < 0.001), but not glimepiride (WMD = - 0.01%, 95%CI: - 0.11%, 0.08%; P = 0.807)
- Liraglutide (0.6 mg/day) plus metformin notably decreased HbA1c compared with placebo (WMD = - 0.80%, 95%CI: - 0.83%, - 0.77%; P < 0.001), but increased HbA1c compared with glimepiride (WMD = 0.30%, 95%CI: 0.27%, 0.33%; P < 0.001)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

This meta-analysis investigated the efficacy and safety of liraglutide in

	<p>combination with metformin, compared to other therapies for patients with T2DM. Overall, the results of our study suggest that compared with other therapies, liraglutide in combination with metformin showed greater reduction in terms of HbA1c levels, body weight, FPG, and PPG, and similar changes in SBP and DBP. In addition, when used as add-on therapy to metformin, liraglutide did not increase the risk of hypoglycemia, but induced a higher incidence of gastrointestinal disorders. However, considering the potential limitations in this study, more large-scale, well-conducted RCTs are needed to identify our findings.</p>
<p>Zaccardi F et al., 2016 [128]. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung To assess the comparative efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors in adults with type 2 diabetes.</p> <hr/> <p>2. Methodik Population: adults with type 2 diabetes Intervention: canagliflozin, dapagliflozin or empagliflozin Komparator: placebo or other glucose-lowering drugs Endpunkt: HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), body weight (primary outcomes); systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, LDL and HDL cholesterol, and triglycerides. Safety outcomes Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis November 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 38 RCTs (N=23,997) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool Heterogenität: I² statistic</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung <u>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien:</u> Overall, the risk of bias for the domains included in the Cochrane risk assessment tool were judged to be low, high and unclear in 89.5, 1.8 and 8.7% of the cases, respectively. The risk of bias was high or unclear in 1.8, 10.8 and 16.7% of canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin RCTs, respectively. <u>Ergebnisse</u> (1) Change in HbA1c <i>Ergebnisse aus der Metaanalyse</i> – Direct pairwise random-effects meta-analyses showed significant reductions in HbA1c versus placebo, from -0.9% (95% CI -1.0 to -0.7) or -9.8mmol/mol (95% CI -10.9 to -7.6) for canagliflozin 300mg to -0.6% (95% CI -0.7 to -0.4) or -6.5mmol/mol (95% CI -7.6 to -4.4) for dapagliflozin 5mg – compared with other glucose-lowering drugs (sulphonylureas,</p>

	<p>DPP-4 inhibitors or metformin), pairwise differences ranged from a significant reduction of -0.3% (95% CI -0.5 to -0.1) or -3.3mmol/mol (95% CI -5.4 to -1.1), comparing dapagliflozin 10mg with DPP-4 inhibitors, to a non-significant increase of 0.1% (95% CI -0.1 to 0.2) or 1.1mmol/mol (95% CI -1.1 to 2.2) for empagliflozin 10mg versus metformin</p> <p><i>Ergebnisse aus der Netzwerk-Meta-Analyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Comparisons among SGLT2 inhibitors showed greater HbA1c reductions with canagliflozin 300mg compared with all other SGLT2 drugs [from -0.3% (-3.3mmol/mol) vs dapagliflozin 5mg to -0.1% (-1.1mmol/mol) vs canagliflozin 100 mg] and no significant differences between dapagliflozin and empagliflozin at different doses <p>(2) Safety</p> <ul style="list-style-type: none"> Among SGLT2 inhibitors, canagliflozin at both doses significantly increased the risk of hypoglycaemia compared with dapagliflozin 10mg (ORs 1.5) and empagliflozin 10mg (ORs 1.4; Table 3). In a sensitivity analysis excluding studies with insulin or sulphonylurea as background therapy, canagliflozin at both doses increased the risk of hypoglycaemia compared with dapagliflozin 10mg (ORs 1.7 to 1.9), although no significant differences were found versus placebo for all SGLT2 inhibitors
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In conclusion, SGLT2 inhibitors improved cardiometabolic markers in patients with type 2 diabetes, with canagliflozin 300mg generally performing better than other inhibitors; however, they increased the risk of genital infection. RCTs with direct SGLT2 comparisons would further delineate their comparative efficacy and tolerability. Moreover, given their effects on blood pressure and lipoproteins, ongoing RCTs with cardiovascular outcomes will clarify whether changes in intermediate biomarkers would also translate into a reduction in relevant vascular complications confirming early positive results of this class of glucose-lowering agents</p>
<p>Wang Y et al., 2016 [126]. An overview of the effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor monotherapy on glycemic and other clinical</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We aimed to determine the effect of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor monotherapy on glycemic and other clinical laboratory parameters versus other antidiabetic medications or placebo therapy in patients with type 2 diabetes mellitus</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>Intervention: SGLT2 inhibitor monotherapy</p> <p>Komparator: placebo or active control</p> <p>Endpunkt:</p>

<p>laboratory parameters in type 2 diabetes patients</p>	<p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Dezember 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 RCTs Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool Heterogenität: Cochran's Q und I² If heterogeneity was found, a random-effects model that included weighting of the trials was used (P,0.10). If heterogeneity was not found, a fixed-effects model with weighting of the trials was used.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Hinweis:</u> es werden ausschließlich die Studien dargestellt, die sich gegen einen aktiven Komparator vergleichen (N=3 RCTs = 850 Patienten).</p> <p>2 Studien: SGLT2 inhibitor vs. Metformin 1 Studie: SGLT2 inhibitor vs. Pioglitazone</p> <p><u>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien:</u></p> <p>The assessment of quality were inadequate descriptions of blinding of outcome assessment (eleven trials), inadequate descriptions of the randomization sequence (ten trials), inadequate descriptions of the allocation concealment or the blinding of participants or personnel (eight trials for each variable), and discrepancies between the variables mentioned in the methodology section and those reported in the results section (two trials).</p> <p><u>Ergebnisse:</u></p> <p>(1) Change in HbA1c</p> <ul style="list-style-type: none"> – No significant difference was found for patients receiving SGLT2 inhibitor treatment compared with those receiving active control (P=0.60; I² 0%) <p>(2) Change in Body weight</p> <ul style="list-style-type: none"> – not statistically significant (-10, [95% CI, -0.27, 0.07], P=0.25; I² 0%) <p>(3) Overall adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> – No significant difference in risk was found for SGLT2 inhibitors versus active control for overall adverse events, discontinuations due to adverse events, serious adverse events, and adverse events related to treatment. Heterogeneity for the overall adverse events was 29.6%, whereas it was 0% for adverse events related to treatment, serious adverse events, and discontinuations due to adverse events (I² Heterogeneity for the overall adverse events was 29.6%, whereas it was 0% for adverse events related to treatment, serious adverse events, and discontinuations due to adverse events) – The risk of diarrhea was greater for patients receiving active control than those receiving SGLT2 inhibitors (0.33, [95% CI, 0.14, 0.79], P=0.01). Similarly, the risk of rash and tendonitis was

	<p>greater for patients receiving active control than those receiving SGLT2 inhibitors ($P=0.05$). In the comparison of adverse events by the preferred term between SGLT2 inhibitors and placebo therapy or active control, no obvious heterogeneity was found within the trials ($I^2=45\%$; $P.0.05$ for all adverse events).</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Overall, SGLT2 inhibitors significantly decreased HbA1c, body weight, and the LDL/HDL ratio. They were also safe and well tolerated. Compared with either placebo therapy or active control, SGLT2 inhibitors posed no risk for discontinuation due to adverse events, serious adverse events, or adverse events related to treatment. However, given the lack of reporting of renal and lipid parameters, more placebo-controlled trials are necessary to determine their effects on these variables, particularly in comparison with other antidiabetic medications.</p> <p>Hinweise FBMed</p> <p>Fazit der Autoren bezieht sich primär auf die Placebovergleiche, die hier nicht dargestellt wurden.</p>
<p>Tang H et al., 2016 [122]. Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus</p> <p>Siehe auch: Monami M et al., 2016 [110].</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We therefore conducted a network metaanalysis of all available RCTs to comprehensively assess the comparative effects of SGLT2 inhibitors on CV safety and mortality and clarify whether potential effects on CV outcomes are a specific drug effect or a class effect.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: ≥ 18 years of age with T2DM Intervention: SGLT2 inhibitors als Mono- oder Kombinationstherapie Komparator: placebo, another SGLT2 inhibitor, other active antidiabetic treatments Endpunkt: all-cause mortality, major adverse cardiovascular events (MACE); heart failure or heart failure requiring hospitalization, unstable angina or unstable angina requiring hospitalization, atrial fibrillation, and transient ischemic attack Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Januar 2016 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 37 RCTs (N= 28,859) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool Heterogenität: I^2 of $<25\%$, $\geq 25\%$ and $<75\%$, and $\geq 75\%$ indicating a low, moderate, and high level of evidence of statistical heterogeneity, respectively.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Patients were randomly assigned to a SGLT2 inhibitor (canagliflozin, dapagliflozin, or empagliflozin) or control groups (placebo or other active antidiabetic treatments).</p>

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien:

30 RCTs reported adequate random sequence generation, and 26 RCTs reported adequate allocation concealment. Masking conditions were high in 2 RCTs, which were both “open label” in their extended periods. In addition, only 1 RCT prespecified CV events as primary outcomes, and none of the studies had incomplete outcome data. All the trials were funded by industry

Ergebnisse

results of our pairwise meta-analysis were consistent with the results of our network meta-analysis → In the network meta-analyses, low statistical heterogeneity was observed in networks ($\tau^2 = 0$). No loop inconsistency was detected in the loop of comparisons between direct and indirect evidence (all 95% CIs across 0). In addition, no global inconsistency was detected within any network (all $p > 0.05$). Among the 37 trials selected, 34 (involving 26,565 patients with 1,016 events) provided adequate data for MACE outcomes.

(1) major adverse cardiovascular events (MACE) (in 34 RCTs)

- Empagliflozin was significantly associated with a lower risk of MACE than placebo (OR 0.81, 95% CI 0.70 to 0.93), but there was no significant difference between dapagliflozin (OR 0.81, 95% CI 0.46 to 1.45) or canagliflozin (OR 1.10, 95% CI 0.53 to 2.29) and placebo

(2) All-cause mortality (in 37 RCTs)

- Only empagliflozin was significantly better at reducing all-cause mortality than placebo (OR 0.67, 95% CI 0.56 to 0.81), and there were no significant differences between the other 2 SGLT2 inhibitors and placebo (canagliflozin: OR 0.85, 95% CI 0.36 to 2.05; dapagliflozin: OR 1.12, 95% CI 0.51 to 2.44)

(3) heart failure or heart failure requiring hospitalization

- only empagliflozin was associated with lower incidence than placebo (OR 0.65, 95% CI 0.50 to 0.84); the other 2 SGLT2 inhibitors had no effects on this outcome (dapagliflozin: OR 0.60, 95% CI 0.27 to 1.33; canagliflozin: OR 0.68, 95% CI 0.22 to 2.06)
- risk of heart failure or heart failure requiring hospitalization was similar between these 3 SGLT2 inhibitors
- SGLT2 inhibitors were generally similar to placebo for risks of unstable angina or unstable angina requiring hospitalization, atrial fibrillation, and transient ischemic attack → There was no significant difference in these events between these SGLT2 inhibitors

Sensitivitätsanalysen

- In the sensitivity analyses restricting to trials with followup of at least 52 weeks (22 RCTs), white patients (34 RCTs) and SGLT2 inhibitors in combination with other active antidiabetic drugs (24 RCTs), the results were unchanged

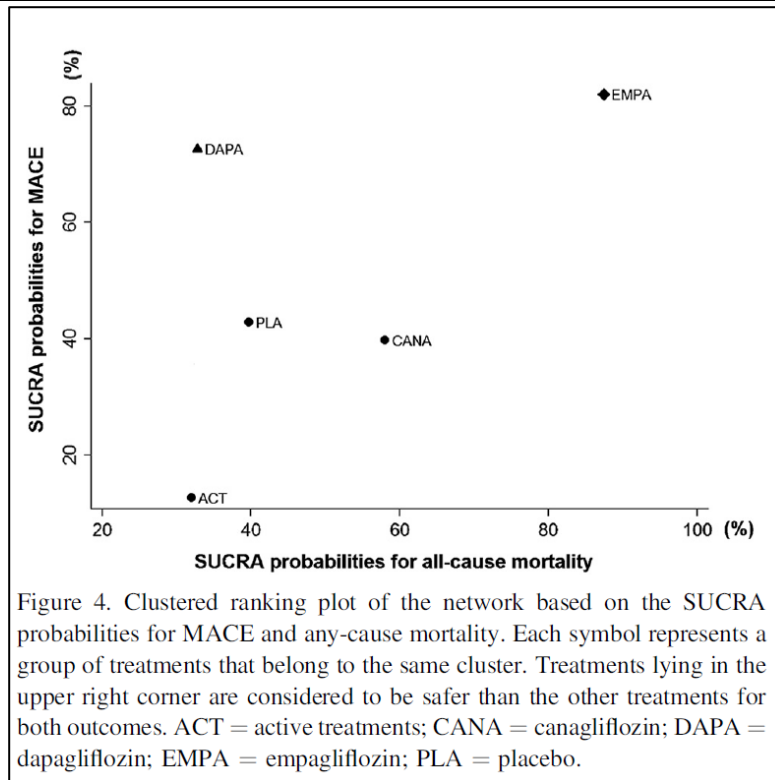


Figure 4. Clustered ranking plot of the network based on the SUCRA probabilities for MACE and any-cause mortality. Each symbol represents a group of treatments that belong to the same cluster. Treatments lying in the upper right corner are considered to be safer than the other treatments for both outcomes. ACT = active treatments; CANA = canagliflozin; DAPA = dapagliflozin; EMPA = empagliflozin; PLA = placebo.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our network meta-analysis of all eligible RCTs involving 30,250 patients showed that none of the 3 SGLT2 inhibitors was harmful for CV outcomes or all-cause mortality. For the primary outcomes, only empagliflozin appeared associated with a lower risk of MACE and all-cause mortality compared to placebo, whereas neither dapagliflozin nor canagliflozin was significantly associated with any harm. With respect to secondary outcomes, only empagliflozin had lower risk of heart failure or heart failure requiring hospitalization than placebo, and all 3 SGLT2 inhibitors had similar risk of unstable angina or unstable angina requiring hospitalization, atrial fibrillation, and transient ischemic attack.

Storgaard H et al., 2016 [121].
Benefits and Harms of **Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors** in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and

1. Fragestellung
We conducted the present systematic review with meta-analyses of RCTs evaluating the safety and efficacy of the SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin) administered in highest clinically relevant doses for at least 12 weeks compared to placebo or OAD.

2. Methodik
Population: adult patients (at least 18 years of age) with type 2 diabetes
Intervention: SGLT2-i canagliflozin 300 mg; dapagliflozin 10 mg; empagliflozin 25mg
Komparator: placebo or OAD
Endpunkt: HbA1c (change from baseline), serious adverse events

<p>Meta-Analysis</p>	<p>(primäre Endpkt.); fasting plasma glucose (FPG) (mmol/L), change in body weight (kg), systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP (mmHg)), heart rate (beats per minute (bpm)), plasma lipid profile (lowdensity lipoprotein (LDL) cholesterol (mmol/L) (which is known to increase the risk of CVD) uvm. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Oktober 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 42 RCTs Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration's risk of bias assessment tool Heterogenität: Based on the expected clinical heterogeneity, we expected that our analyses would display statistical between-trial heterogeneity ($I^2 > 0\%$). I^2 values were used as a measure of heterogeneity and are reported if they exceeded 30%</p>								
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Hinweis:</u> es werden ausschließlich die Studien dargestellt, die sich gegen einen aktiven Komperator vergleichen (N=12 RCTs).</p> <p>4 Studien: canagliflozin versus glimepiride oder sitagliptin 4 Studie: dapagliflozin versus metformin, glipizide oder saxagliptin 4 Studie: <u>empagliflozin versus linagliptin, glimepiride oder sitagliptin</u></p> <p><u>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien:</u></p> <p>All RCTs had a low risk of bias in the assessment of randomisation (allocation sequence generation and concealment) and were double blind. One RCT was classified as unclear risk of attrition bias</p> <p>Ergebnisse</p> <table border="1" data-bbox="454 1281 1040 1370"> <thead> <tr> <th data-bbox="454 1281 603 1339">Study ID</th> <th data-bbox="603 1281 746 1339">Intervention</th> <th data-bbox="746 1281 884 1339">Control</th> <th data-bbox="884 1281 1040 1339">Co-intervention</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="454 1339 603 1370"></td> <td data-bbox="603 1339 746 1370"></td> <td data-bbox="746 1339 884 1370"></td> <td data-bbox="884 1339 1040 1370"></td> </tr> </tbody> </table>	Study ID	Intervention	Control	Co-intervention				
Study ID	Intervention	Control	Co-intervention						

RCTs with OAD control			
Cefalu 2013 [89, 90]	Canagliflozin 300 mg	Glimepiride 8 mg	Metformin
Gonzalez 2013 [50]	Canagliflozin 300 mg	Sitagliptin 100 mg	Metformin
Rosenstock 2012[17]	Canagliflozin 300 mg	Sitagliptin 100mg	Metformin
Scherthner 2013[91]	Canagliflozin 300 mg	Sitagliptin 100 mg	Metformin, SU
Henry 2012[92]	Dapagliflozin 10 mg	Metformin 1500 mg	None
List 2009[51]	Dapagliflozin 10 mg	Metformin 2000 mg	None
Nauck 2011 [93–95]	Dapagliflozin 10 mg	Glipizide 20 mg	Metformin
Rosenstock 2015[96]	Dapagliflozin 10 mg	Saxagliptin5 mg	Metformin
DeFronzo 2015[97]	Empagliflozin 25 mg	Linagliptin 5 mg	Metformin
Lewin 2015[98]	Empagliflozin 25 mg	Linagliptin5 mg	None
Ridderstråle 2014[99, 100]	Empagliflozin 25 mg	Glimepiride1 to 4 mg	Metformin
Roden 2013 [52]	Empagliflozin 25 mg	Sitagliptin 100 mg	None

BMI, body mass index (kg/m²); HbA1c, glycated haemoglobin A1c

(1) Change in HbA1c

- Analyses of 12 RCTs showed that SGLT2-i were associated with a larger reduction in HbA1c than OAD (-0.20%, -0.28±0.13%). There was between study heterogeneity, evidence of small study effects (P = 0.0385), and no difference between subgroups of trials stratified by the OAD (P = 0.11).
- We found no difference in HbA1c-reduction between SGLT2-I and metformin (-0.05%, 0.21 to 0.12%, Fig 3), but a larger HbA1c reducing effect of SGLT2-I compared with SU (-0.15%, -0.21 to -0.08%) and DPP-4-i (-0.25%, -0.36 to -0.14%).

(2) Serious adverse events and Non-serious adverse events

- Only a few serious adverse events were recorded and no differences were seen between SGLT2-i versus OAD (1.02, 0.78 to 1.34, 12 RCTs, 6,759 patients).
- SGLT2-i were associated with a decreased risk of non-severe hypoglycaemia compared with SU (0.16, 0.11, 0.22), but not compared with metformin (0.5, 0.18 to 1.43) or DPP-4-i (1.00, 0.49 to 2.02).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

However, our analyses showed evidence of bias and heterogeneity. Likewise, the incidence of serious adverse

Events including mortality, CVD and cancer was not increased as a result of SGLT2-i, but reporting was inconsistent. Several CVD risk factors such as obesity, blood pressure and HDL-cholesterol may be improved by SGLT2-i therapy, whereas the incidences of UTI and GTI

	<p>are increased in the SGLT2-i groups. Additional evidence may therefore be needed to determine the benefit and safety of SGLT2-i. The RCTs included in our review were largely carried out in research hospital settings. Given the high prevalence of type 2 diabetes in the general population, RCTs conducted outside the hospital settings seem warranted.</p>
<p>Singh S et al., 2016 [120]. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung We conducted a systematic review of the literature and a series of paired meta-analyses to assess the differences in glycaemic control, weight change and the risk of hypoglycaemia in adults with type 2 diabetes.</p>
	<p>2. Methodik Population: adults with type 2 diabetes inadequately controlled by OADs Intervention: GLP-1 RA (exenatide 10 µg twice daily, liraglutide 1.2 or 1.8 mg once daily, exenatide 2 mg once weekly (long acting release [LAR]), lixisenatide 20 µg once daily, albiglutide 30 or 50 mg once weekly, and dulaglutide 0.75 or 1.5 mg once weekly plus at least one OAD Komparator: basal insulin (ie, insulin detemir, insulin glargine, insulin degludec, neutral protamine hagedorn [NPH] insulin) plus at least one OAD Endpunkt: efficacy (glycated hemoglobin [HbA1c], weight) and safety outcomes (hypoglycemia, gastrointestinal adverse events). Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis September 2016 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 RCTs in Systematische Review und 11 RCTs in die Meta-Analyse Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration’s tool Heterogenität: I²</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung <u>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien:</u> The risk of bias for all trials included is presented in Figure S1, Supporting Information. Selection bias was assessed as unclear in 7 trials for random sequence generation and in 4 trials for allocation concealment. Absence of reporting was the main reason for the decision to assign an RCT as presenting unclear risk of bias. All trials were open label. Attrition bias (see incomplete outcome data) was assessed to be low in 12 trials (percentage of patients lost to follow-up reported as 0%-3% in all arms) and was unclear in 3. Two trials were deemed to have an unclear risk with regard to reporting</p>

Trial name and author	Study duration (weeks)	Intervention
<i>Exenatide 10 µg twice daily vs insulin glargine</i>		
Bunck 2009	52	Exenatide ¹ Glargine
HEELA (Davies 2009)	26	Exenatide Glargine
Heine 2005	26	Exenatide Glargine
Gurkan 2014	26	Exenatide Glargine
Barnett 2007	32	Exenatide Glargine
<i>Exenatide 2 mg once weekly vs insulin glargine</i>		
DURATION-3 (Diamant 2010, 2014)	156	Exenatide Glargine
Inagaki 2012	62	Exenatide Glargine
<i>Exenatide 2 mg once weekly vs insulin detemir</i>		
Davies 2013	30	Exenatide Detemir
<i>Liraglutide 1.8 mg once daily vs insulin glargine</i>		
EAGLE (D'Alessio 2015)	24	Liraglutide Glargine
LEAD-5 (Russell-Jones 2009)	26	Liraglutide Glargine
<i>Liraglutide 1.8 mg once daily vs insulin degludec</i>		
DUAL-1 (Gough 2014, 2015)	52	Liraglutide Degludec
<i>Albiglutide 30 mg once weekly vs insulin glargine</i>		
HARMONY4 (Weissman 2014)	156	Albiglutide Glargine

TABLE 1 Continued

Trial name and author	Study duration (weeks)	Intervention
<i>Dulaglutide once weekly vs insulin glargine</i>		
AWARD-2 (Giorgino 2015)	78	Dulaglutide 0.75 mg Dulaglutide 1.5 mg Glargine
Araki 2015	34	Dulaglutide 0.75 mg Glargine
<i>Lixisenatide versus insulin glargine</i>		
LixiLan-O (Rosenstock 2016)	30	Lixisenatide 20 µg Glargine

Ergebnisse

Eleven trials were included in pair-wise metaanalyses: 5 trials of exenatide 10 µg vs insulin glargine^{19,20,34,37,38}; 2 trials of exenatide 2 mg LAR vs insulin glargine^{29,33}; 2 trials of liraglutide 1.8 mg vs insulin glargine^{36,39}; and 2 trials of dulaglutide 0.75 mg vs insulin glargine^{21,28}

(1) Change in HbA1c

- The once-weekly GLP-1 RAs, exenatide long acting release (LAR)

	<p>and dulaglutide, led to greater, statistically significant mean HbA1c reductions vs basal insulins (exenatide: -0.31% [95% confidence interval -0.42, -0.19], dulaglutide: -0.39% [-0.49, -0.29]) whilst once-daily liraglutide and twice-daily exenatide did not (liraglutide: 0.06% [-0.06, 0.18], exenatide: 0.01% [-0.11, 0.13]).</p> <p>(2) Mean weight</p> <ul style="list-style-type: none"> - reduction was seen with all GLP-1 RAs while mean weight gain was seen with basal insulins. Interpretation of the analysis of hypoglycaemia was limited by inconsistent definitions and reporting. Because of the limited number of available studies sensitivity analyses to explore heterogeneity could not be conducted. <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In conclusion, the current analysis indicates that once-weekly GLP-1 Ras, exenatide LAR and dulaglutide, demonstrate a greater reduction in HbA1c compared to basal insulin after 26 weeks of treatment.</p> <p>Once- or twice-daily GLP-1 RAs, liraglutide and exenatide, also demonstrate a reduction in HbA1c, but these changes were similar to those seen with basal insulin. Treatment with all GLP-1 RAs results in significant reduction in bodyweight as compared to basal insulins. However, clarity and consistency is required in defining hypoglycaemia in clinical trials, to allow meaningful conclusions to be inferred for this outcome when comparing GLP-1 RAs with basal insulin.</p>
<p>Palmer SC et al., 2016 [113]. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes A Meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To estimate the relative efficacy and safety associated with glucose-lowering drugs including insulin</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>Intervention/ Komparator: metformin, sulfonyleurea, thiazolidinedione, DPP-4 inhibitor, SGLT2 inhibitor, GLP-1 receptor agonist, basal insulin, meglitinide, and α-glucosidase inhibitor. Trials in which basal-bolus and prandial insulin regimens were compared with the specified drug classes of interest or placebo or standard therapy were also included.</p> <p>Endpunkt: cardiovascular mortality; all-cause mortality, myocardial infarction, stroke, hemoglobinA1c(HbA1C) level, and treatment failure (lack of efficacy or need for rescue treatment). Secondary individual safety end points were serious adverse events, hypoglycemia, and body weight.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis März 2016</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 301 RCTs (N=118.094)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p> <p>Heterogenität: heterogeneity variance for the network (tau [τ]) with an</p>

empirical distribution of heterogeneity variances, considering the range of expected treatment estimates (ORs and SMDs), in which values of τ from 0.1 to 0.5 were reasonable, 0.5 to 1.0 were considered fairly high, and greater than 1.0 represented fairly extreme heterogeneity.

3. Ergebnisdarstellung

In 177 trials (56 598 patients), drugs were given as monotherapy; in 109 trials (53 030 patients), drugs were added to metformin; and in 29 trials (10 598 patients), drugs were added to metformin and sulfonylurea therapy

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien

Overall, the risk of bias was high or unclear for random sequence generation in 208 trials (69.1%); concealment of treatment allocation in 232 trials (77.1%); masking of participants, masking of investigators, or both in 96 trials (31.9%); masking of outcome assessment in 281 trials (93.4%); completeness of outcome reporting in 179 trials (59.5%); and selective reporting of outcomes in 172 trials (57.5%). The trial sponsor was involved in authorship, data management, or both in 190 trials (63.1%).

Ergebnisse

- A total of 301 clinical trials (1 417 367 patient-months) were included; 177 trials (56 598 patients) of drugs given as monotherapy; 109 trials (53 030 patients) of drugs added to metformin (dual therapy); and 29 trials (10 598 patients) of drugs added to metformin and sulfonylurea (triple therapy).

(1) cardiovascular or all-cause mortality

- There were no significant differences in associations between any drug class as monotherapy, dual therapy, or triple therapy with odds of cardiovascular or all-cause mortality.

(2) Change in HbA1c

- Compared with metformin, sulfonylurea (standardized mean difference [SMD], 0.18 [95%CI, 0.01 to 0.34]), thiazolidinedione (SMD, 0.16 [95%CI, 0.00 to 0.31]), DPP-4 inhibitor (SMD, 0.33 [95%CI, 0.13 to 0.52]), and α -glucosidase inhibitor (SMD, 0.35 [95%CI, 0.12 to 0.58]) monotherapy were associated with higher HbA1C levels.
- Sulfonylurea (odds ratio [OR], 3.13 [95%CI, 2.39 to 4.12]; risk difference [RD], 10% [95%CI, 7% to 13%]) and basal insulin (OR, 17.9 [95%CI, 1.97 to 162]; RD, 10% [95%CI, 0.08% to 20%]) were associated with greatest odds of hypoglycemia.
- When added to metformin, drugs were associated with similar HbA1C levels, while SGLT-2 inhibitors offered the lowest odds of hypoglycemia (OR, 0.12 [95%CI, 0.08 to 0.18]; RD, -22% [-27% to -18%]).
- When added to metformin and sulfonylurea, GLP-1 receptor

	<p>agonists were associated with the lowest odds of hypoglycemia (OR, 0.60 [95%CI, 0.39 to 0.94]; RD, -10% [95%CI, -18%to -2%]).</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Among adults with type 2 diabetes, there were no significant differences in the associations between any of 9 available classes of glucose-lowering drugs (alone or in combination) and the risk of cardiovascular or all-cause mortality. Metformin was associated with lower or no significant difference in HbA1C levels compared with any of the other drug classes. All drugs were estimated to be effective when added to metformin. These findings are consistent with American Diabetes Association recommendations for using metformin monotherapy as initial treatment for patients with type 2 diabetes and selection of additional therapies based on patient-specific considerations.</p> <p>In this systematic review with network meta-analysis, risks of cardiovascular and all-cause mortality were not different between any glucose-lowering drugs alone or in combination. Metformin was associated with lower or similar HbA1C levels compared with all other drugs given as monotherapy. All drugs were estimated to be effective when added to metformin.</p>
<p>Abd El Aziz et al., 2016 [1]. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or longacting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To study differences in clinical outcomes between initiating glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RAs) vs insulin treatment in patients with type 2 diabetes treated with oral glucose-lowering medications (OGLM).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: type 2 diabetic patients on a background treatment of oral glucose-lowering medications</p> <p>Intervention: GLP-1 RA</p> <p>Komparator: long-acting or pre-mixed insulin</p> <p>Endpunkt: The primary endpoint was the difference in HbA1c reduction between baseline value and study end comparing GLP-1 RA and insulin treatment (Δ). Secondary endpoints were mean change from baseline in fasting plasma glucose, bodyweight, blood pressure, heartrate, serum lipid and lipoprotein concentrations and the proportion of patients experiencing episodes of hypoglycaemia.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): nicht angegeben</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 studies (23 publications) (n = 7.484)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The quality of publications eligible for the present analysis was judged according to the Jadad score. Fast alle Publikationen wurden mit Jadad-Score = 3 bewertet.</p>

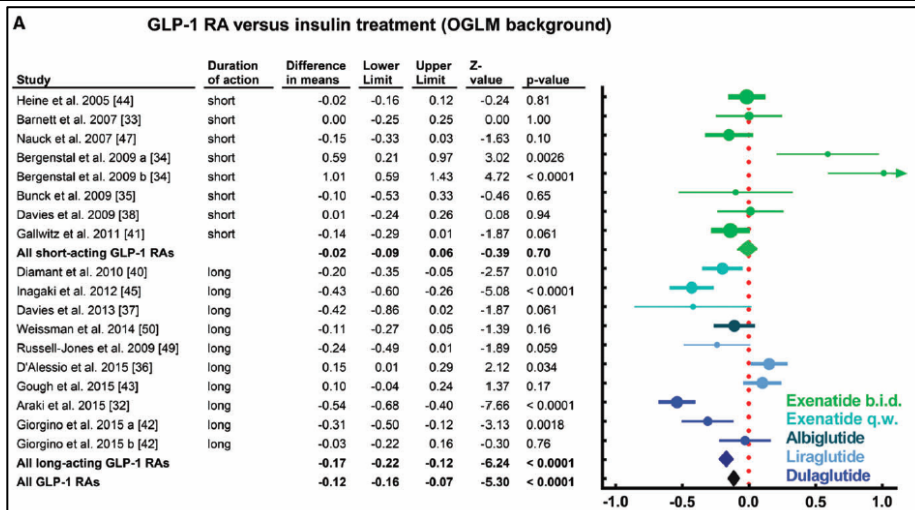
3. Ergebnisdarstellung

Study	Study duration (weeks)	Study medication	Comparator	Background treatment (at randomization)	% of patients treated with sulfonylureas (SU)	Sample size GLP-1 RA/Insulin (n)
GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) vs basal insulin (+ oral glucose-lowering medication)						
<i>Short-acting GLP-1 RAs</i>						
Heine et al. 2005 ³⁰	26	Exenatide b.i.d. ¹	Insulin <i>glargine</i>	Met ² + SU	100	282/267
Barnett et al. 2007 ³¹	16	Exenatide b.i.d.	Insulin <i>glargine</i>	Met or SU	44.9	68/70
Nauck et al. 2007 ³²	52	Exenatide b.i.d.	BIA ³ 70/30 b.i.d.	Met + SU	100	253/248
Bergental et al. 2009 ³³	24	Exenatide b.i.d.	BIA 70/30 q.d. or b.i.d.	Met + SU	100	124/124/124 ⁴
Bunck et al. 2009 ³⁴	52	Exenatide b.i.d.	Insulin <i>glargine</i>	Met	0	36/33
Davies et al. 2009 ³⁵	26	Exenatide b.i.d.	Insulin <i>glargine</i>	Met/SU/TZD ⁵	85.3	118/117
Gallwitz et al. 2011 ³⁶	26	Exenatide b.i.d.	BIA 70/30 q.d.	Met	0	181/173
<i>Long-acting GLP-1 RAs</i>						
Diamant et al. 2010 ³⁷	26	Exenatide q.w. ⁷	Insulin <i>glargine</i>	Met ± SU	30.0	233/223
Inagaki et al. 2012 ³⁸	26	Exenatide q.w.	Insulin <i>glargine</i>	BG ⁸ ± TZD	59.7	215/212
Davies et al. 2013 ³⁹	26	Exenatide q.w.	Insulin <i>glargine</i>	Met ± SU	-. ⁶	111/105
Weissman et al. 2014 ⁴⁰	52	Albiglutide q.w.	Insulin <i>glargine</i>	Met ± SU	81.8	504/241
Russell-Jones et al. 2009 ⁴¹	26	Liraglutide q.w.	Insulin <i>glargine</i>	Met + SU	100	230/232
D'Alessio et al. 2015 ⁴²	24	Liraglutide q.w.	Insulin <i>glargine</i>	Met ± SU	68.3	481/484
Gough et al. 2015 ⁴³	52	Liraglutide q.w.	Insulin <i>glargine</i>	Met ± TZD	0	414/413
Araki et al. 2015 ⁴⁴	26	Dulaglutide q.w.	Insulin <i>glargine</i>	BG ¹⁰ and/or SU	64.0	181/180
Giorgino et al. 2015 ⁴⁵	78	Dulaglutide q.w.	Insulin <i>glargine</i>	Met + SU	100	273/272/262 ¹¹
GLP-1 RAs vs. rapid-acting insulin (+ basal insulin)						
Diamant et al. 2014 ⁴⁶	30	Exenatide b.i.d.	Insulin <i>lispro</i> t.i.d.	Met	0	315/312
Mathieu et al. 2014 ⁴⁷	26	Liraglutide q.d.	Insulin <i>aspart</i> q.d.	Met	0	88/89
Rosenstock et al. 2014 ⁴⁸	26	Albiglutide q.d.	Insulin <i>lispro</i> t.i.d.	Met, TZD, SU, PIO ¹² , AGI ¹³	5.3	285/281

¹ Bis in die = twice a day.
² Metformin.
³ BIA = Biphasic insulin *aspart*.
⁴ Numbers are given for the study arms exenatide b.i.d./BIA 70/30 q.d./BIA 70/30 b.i.d.
⁵ Met + SU or Met + TZD (thiazolidinedione) or SU + TZD or Met + SU + TZD.
⁶ No precise numbers given.
⁷ q.w. = once weekly.
⁸ Biguanide derivate.
⁹ Median.
¹⁰ Patients were receiving metformin or buformin.
¹¹ Numbers are given for the study arms dulaglutide q.w. 1.5 mg/dulaglutide q.w. 0.75 mg/insulin *glargine*.
¹² Pioglitazone.
¹³ α-glucosidase inhibitors.

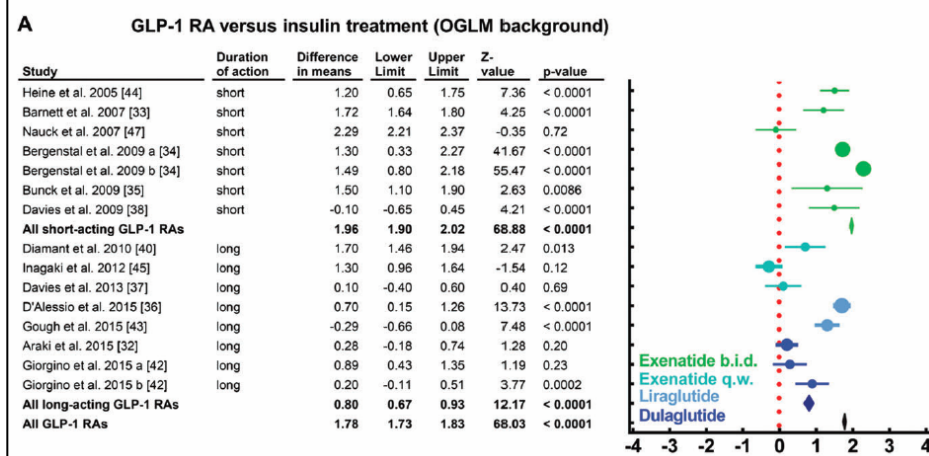
Glycaemic control

Short-acting GLP-1 receptor agonists had a similar effect on HbA1c concentrations compared to insulin treatment (Δ ; -0.02% [95% CI -.09 to .06, P = .70]), while long-acting GLP-1 RAs caused a significantly greater reduction than insulin treatment (Δ -.17% [95% CI -.22 to -.12, P < .001]). All GLP-1 RAs taken together caused a reduction greater than that with insulin treatment by Δ -.12% (95% CI -.16 to -.07, P < .0001).



Meta-analysis (Forest plot) depicting the difference between GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA) and insulin treatment regarding a change between baseline and study end in glycated haemoglobin

Basal insulin was superior to GLP-1 RAs in lowering fasting plasma glucose (Figure 2). The difference between short-acting GLP-1 RAs and insulin treatment was greater than that comparing longacting compounds and insulin treatment (Δ 2.0 mmol/L [95% CI 1.9- 2.0, $P < .001$] and Δ 0.8 [95% CI .7-.9, $P < .0001$], respectively). A comparison of all GLP-1 RAs and insulin treatment resulted in a difference of Δ 1.8 mmol/L (95% CI 1.7-1.8, $P < .0001$).



Meta-analysis (Forest plot) depicting the difference between GLP-1 receptor agonist and insulin treatment regarding a change between baseline and study end in fasting plasma glucose.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The results of the present meta-analysis indicate that GLP-1 RAs have a similar impact on the reduction of HbA1c values, when compared to treatment with simple insulin regimens such as “bedtime” basal insulin once daily or twice daily premixed insulin. If anything, overall glycaemic control was slightly better with GLP-1 RAs than with insulin treatment (Figure 1). This was more obvious, in studies using

	<p>long-acting GLP-1 RAs, while short-acting GLP-1 RAs lead to glycaemic control similar to that of insulin treatment. Glycaemic control was better with (particularly long-acting) GLP-1 RAs, although fasting plasma glucose was better controlled by insulin, especially in comparison to short-acting GLP-1 RAs. This may be considered to be expected, as (especially basal) insulin mainly addresses the control of fasting glucose concentrations. The apparent discrepancy between differences in HbA1c control (better with GLP-1 RA) and the control of fasting plasma glucose (better with insulin regimens) implies a more effective prevention of post-prandial glycaemic excursions with GLP-1 RAs, in line with mechanistic studies showing a reduction in meal-related glucose increments with GLP-1 RAs.</p> <p>Another finding of our present analysis is a small, but robust, reduction in LDL cholesterol with GLP-1 RAs, but not with insulin therapy, resulting in a statistically significant difference in favour of GLP-1 RAs.</p>
<p>Andersen SE et al., 2016 [5]. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The risk of hypoglycaemia may differ among sulphonylureas (SUs), but evidence from head-to-head comparisons is sparse. Performing a network meta-analysis to use indirect evidence from randomized controlled trials (RCTs), we compared the relative risk of hypoglycaemia with newer generation SUs when added to metformin.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with T2DM aged 18 or older, who had received metformin monotherapy ≥ 1000 mg for at least 4 weeks and required add-on therapy with another oral antihyperglycaemic agent due to inadequate control (HbA1C > 6.5% (47.5 mmol/mol))</p> <p>Intervention: glimepiride, gliclazide, glibenclamide (glyburide), glipizide</p> <p>Komparator: placebo or an oral non-SU agent</p> <p>Endpunkte: overall hypoglycaemia of any severity, severe hypoglycaemia, mean change in HbA1C and change in body weight</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): inception until 8 January 2016</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 RCTs (n = 16.260)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Our primary network meta-analysis for hypoglycaemia was based on data from 27 studies. The inconsistency and notesplit models revealed no statistically significant inconsistency between direct and indirect evidence.</p> <p>The network meta-analyses were performed using a Bayesian</p>

Markov-chain Monte Carlo method

Jadad score was 4 out of 5, most often due to missing information about the randomization (15 trials) or blinding (12 trials). No definition of hypoglycaemia was mentioned in 1 out of 11 trials rated 5 out of 5 and in 2 out of 5 trials rated 4 out of 5 in Jadad. Nine trials provided no definition of severe hypoglycaemia, one of which rated 5 out of 5 and two of which rated 4 out of 5 in Jadad. Visual inspection of comparison-adjusted funnel plots did not suggest any small study effects or publication bias.

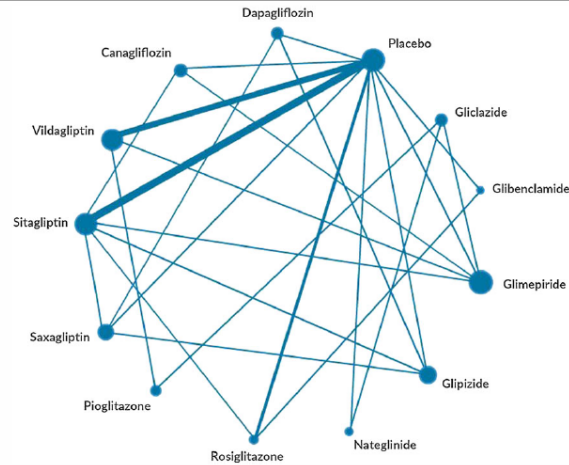


Figure 2

The evidence network of eligible comparisons for hypoglycaemia. The width of the lines is proportional to the number of trials comparing each pair of treatments, and the area of each node is proportional to the number of randomized participants (sample size)

Study	Group ^a	No.	Mean age (y)	Female (%)	Known duration of diabetes (y)	HbA _{1c} (%)	HbA _{1c} (mmol/mol)	Fasting plasma glucose, (mmol l ⁻¹)
Fonseca <i>et al.</i> [47]	Rosiglitazone	1	58.3 (8.8)	32	8.3 (6.3)	8.9 (1.3)	73.8	12.2 (3.1)
	Placebo	116	58.8 (9.2)	26	7.3 (5.7)	8.6 (1.3)	70.5	11.9 (2.9)
Charpentier <i>et al.</i> [43]	Glimepiride	147	Median 56.8	42	Median 5.6	6.4 (1.1)	46.4	10.4 (1.8)
	Placebo	75	Median 56.7	40	Median 7.0	7.8 (1.2)	61.7	10.6 (1.8)
Marre <i>et al.</i> [52]	Glucosylamide	101	58.0 (13.0)	51	5.9 (5.4)	7.9 (1.6)	62.8	10.7 (3.0)
	Placebo	104	57.5 (11.5)	40	5.4 (4.9)	8.1 (1.8)	65.0	11.0 (3.2)
Marre <i>et al.</i> [53]	Nateglinide	160	57.3 (10.5)	39	6.8 (5.5)	8.2 (NR)	66.1	9.9 (2.5) ^b
	Placebo	152	56.4 (10.3)	45	6.5 (6.5)	8.3 (NR)	67.2	10.1 (2.5) ^b
Scherthaner <i>et al.</i> [22]	Glucosylamide	405	60.5 (9.9)	49	5.6 (5.9)	8.4 (1.1)	68.3	10.2 (2.6)
	Glimepiride	440	60.6 (10.5)	48	5.8 (5.8)	8.2 (1.0)	66.1	10.1 (2.6)
Feinglos <i>et al.</i> [45]	Glipizide	61	57.7 (10.7)	54	6.5 (NR)	7.5 (NR)	58.5	8.6 (1.5) ^b
	Placebo	61	58.8 (10.0)	59	4.6 (NR)	7.6 (NR)	59.6	8.7 (1.5) ^b
Matthews <i>et al.</i> [54]	Pioglitazone	317	56 (9.2)	49	5.8 (5.1)	8.7 (1.1)	49.7	11.8 (3.1)
	Glucosylamide	313	57 (9.0)	51	5.5 (5.1)	8.5 (0.9)	69.4	11.3 (2.6)
Charbonnel <i>et al.</i> [42]	Sitagliptin	464	54.4 (10.4)	44	6.0 (5.0)	8.0 (0.8)	63.9	9.4 (2.3)
	Placebo	237	54.7 (9.7)	41	6.6 (5.5)	8.0 (0.8)	63.9	9.7 (2.3)
Garber <i>et al.</i> [48]	Glibenclamide	160	56 (NR)	44	5 (4)	8.5 (1.2)	69.4	10.6 (2.9)
	Rosiglitazone	158	56 (NR)	35	6 (5)	8.4 (1.1)	68.3	10.4 (2.7)
Ristic <i>et al.</i> [59]	Nateglinide	133	62.0 (11.0)	46	7.2 (6.3)	7.7 (0.6)	60.7	9.0 (1.5)
	Glucosylamide	129	61.6 (10.1)	50	6.7 (5.6)	7.6 (0.6)	59.6	8.7 (1.5)
Nauck <i>et al.</i> [55]	Sitagliptin	588	56.8 (9.3)	43	6.5 (6.1)	7.7 (0.9)	60.7	8.8 (1.9)
	Glipizide	584	56.6 (9.8)	39	6.2 (5.4)	7.6 (0.9)	59.6	8.8 (2.1)
Bolli <i>et al.</i> [39]	Vildagliptin	295	56.3 (9.3)	38	6.4 (4.9)	8.4 (1.0)	68.3	10.9 (2.6)
	Pioglitazone	281	57.0 (9.7)	36	6.4 (5.2)	8.4 (0.9)	68.3	11.0 (2.7)
Bosi <i>et al.</i> [40]	Vildagliptin	185	53.9 (9.5)	39	5.8 (4.7)	8.4 (1.0)	68.3	9.9 (2.6)
	Placebo	182	54.5 (10.3)	47	6.2 (5.3)	8.3 (0.9)	67.2	10.1 (2.4)
Raz <i>et al.</i> [58]	Sitagliptin	96	53.6 (9.5)	49	8.4 (6.5)	9.3 (0.9)	78.1	11.2 (2.6)
	Placebo	94	56.1 (9.5)	59	7.3 (5.3)	9.1 (0.8)	76.0	11.0 (2.4)
Scott <i>et al.</i> [63]	Sitagliptin	94	55.2 (9.8)	45	4.9 (3.5)	7.8 (1.0)	61.7	8.7 (1.7)
	Rosiglitazone	87	54.8 (10.5)	37	4.6 (4.0)	7.7 (0.8)	60.7	8.7 (1.8)
DeFronzo <i>et al.</i> [44]	Saxagliptin	191	54.7 (9.6)	46	6.4 (4.7)	8.1 (0.8)	65.0	10.0 (2.6)
	Placebo	179	54.8 (10.2)	46	6.7 (5.6)	8.1 (1.0)	65.0	9.7 (2.4)
Ferrannini <i>et al.</i> [46]	Vildagliptin	1396	57.5 (9.1)	47	5.7 (5.2)	7.3 (0.6)	56.3	9.2 (2.3)
	Glimepiride	1393	57.5 (9.3)	46	5.8 (5.0)	7.3 (0.7)	56.3	9.2 (2.2)

Study	Group ^a	No.	Mean age (y)	Female (%)	Known duration of diabetes (y)	HbA _{1c} (%)	HbA _{1c} (mmol/mol)	Fasting plasma glucose, (mmol l ⁻¹)
Goodman <i>et al.</i> [50]	Vildagliptin	248	54.9 (10.8)	47	NR	8.5 (1.0)	69.4	10.8 (2.8)
	Placebo	122	54.5 (9.7)	33	NR	8.7 (1.0)	71.6	11.1 (2.8)
Bailey <i>et al.</i> [38]	Dapagliflozin	135	52.7 (9.9)	43	6.1 (5.4)	7.9 (0.8)	62.8	8.7 (2.2)
	Placebo	137	53.7 (10.3)	45	5.8 (5.1)	8.1 (1.0)	65.0	9.2 (2.6)
Göke <i>et al.</i> [49]	Saxagliptin	428	57.5 (10.3)	51	5.5 (4.5)	7.7 (0.9)	60.7	9.0 (2.3)
	Glipizide	430	57.6 (10.4)	46	5.4 (4.7)	7.7 (0.9)	60.7	8.9 (2.2)
Scheen <i>et al.</i> [61]	Saxagliptin	403	58.8 (10.1)	53	6.3 (5.0)	7.7 (1.0)	60.7	8.9 (2.5)
	Sitagliptin	398	58.1 (10.5)	49	6.3 (4.7)	7.7 (0.9)	60.7	8.9 (2.4)
Arechavaleta <i>et al.</i> [37]	Sitagliptin	516	56.3 (9.7)	45	6.8 (4.6)	7.5 (0.7)	58.5	8.0 (1.8)
	Glimepiride	519	56.2 (10.1)	46	6.7 (4.8)	7.5 (0.8)	58.5	8.1 (1.9)
Nauck <i>et al.</i> [56]	Dapagliflozin	406	58 (9)	45	6 (5)	7.7 (0.9)	60.7	9.0 (2.1)
	Glipizide	408	59 (10)	45	7 (6)	7.7 (0.9)	60.7	9.1 (2.3)
Pan <i>et al.</i> [57]	Vildagliptin	145	54.2 (9.6)	50	4.9 (4.8)	8.1 (0.9)	65.0	8.8 (2.0)
	Placebo	144	54.5 (9.7)	54	5.2 (4.6)	8.0 (0.8)	63.9	8.8 (2.1)
Cefalu <i>et al.</i> [41]	Glimepiride	482	56.3 (9.0)	45	6.6 (5.0)	7.8 (0.8)	61.7	9.2 (2.1)
	Canagliflozin	485	55.8 (9.2)	50	6.7 (5.5)	7.8 (0.8)	61.7	9.1 (2.0)
Lavalle-González <i>et al.</i> [51]	Placebo	183	55.3 (9.8)	49	6.8 (5.3)	8.0 (0.9)	63.9	9.1 (2.1)
	Canagliflozin	367	55.3 (9.2)	55	7.1 (5.4)	7.9 (0.9)	62.8	9.6 (2.5)
	Sitagliptin	366	55.5 (9.6)	53	6.8 (5.2)	7.9 (0.9)	62.8	9.4 (2.3)
Rosenstock <i>et al.</i> [60]	Saxagliptin	176	55 (10)	47	8.2 (5.5)	9.0 (1.1)	74.9	10.7 (2.5)
	Dapagliflozin	179	54 (10)	50	7.4 (5.4)	8.9 (1.2)	73.8	10.3 (2.7)

Data are presented as mean with standard deviation (SD) unless stated otherwise. NR, not reported; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin
^aOnly study arms included in the meta-analysis are shown
^bSD calculated from standard error of mean (SE)

comparative risk of hypoglycaemia of any severity with the four SUs + metformin.

Among the SUs, the risk of hypoglycaemia was lowest with gliclazide. Only the risk associated with glipizide, however, was statistically higher than the risk with gliclazide (OR 4.60, CrI: 1.04, 19.48).

comparative risk of hypoglycaemia when comparing all the individual oral anti-glycaemic agents using placebo as reference

A significantly higher risk of hypoglycaemia than with placebo was noted for nateglinide, glimepiride, glipizide, and glibenclamide, but not for gliclazide (OR 2.91, CrI: 0.87–9.93). Moreover, the risk with gliclazide was not statistically different from that of the other non-SU agents included in the present analysis with the exception of pioglitazone (OR 9.75, CrI: 2.40–42.38)

Severe hypoglycaemia (22 studies)

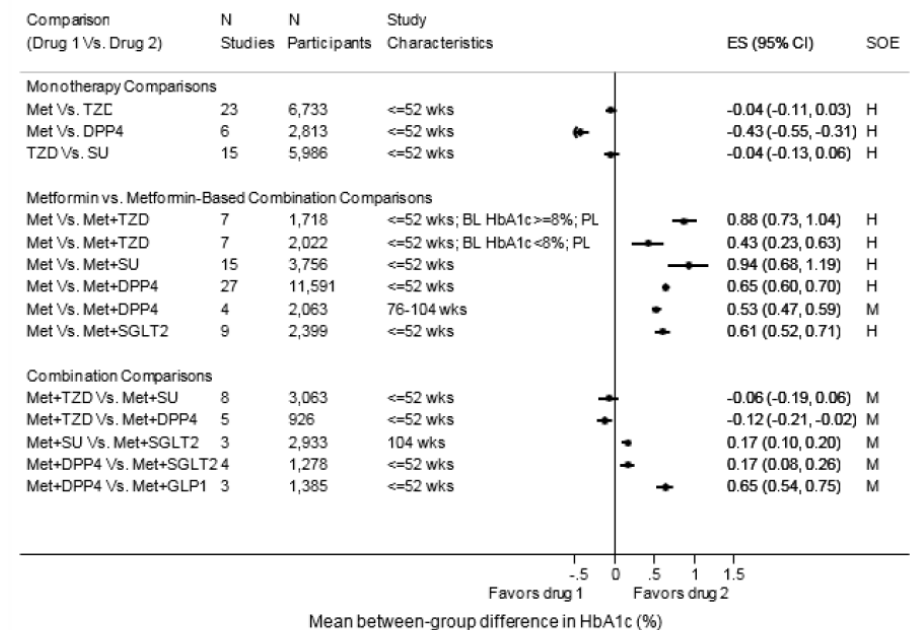
rare for all drug classes. Most trials reported zero events. Severe hypoglycaemia affected none of the patients enrolled for glibenclamide or gliclazide compared to 0–2.1% of the patients enrolled for glimepiride and 0–2.6% of the patients enrolled for glipizide.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In this systematic review, we examined the risk of hypoglycaemia associated with four SUs and eight non-SU antihyperglycaemic drugs by compiling direct and indirect evidence from 27 RCTs in patients with T2DM inadequately controlled by metformin monotherapy. Indicating that the risk of hypoglycaemia may differ among the SUs with gliclazide having the lowest of the four, our results are consistent with direct evidence from the only sufficiently powered head-to-head trial, the GUIDE study, which demonstrated fewer hypoglycaemic episodes with gliclazide than with glimepiride. Although our analysis

	<p>suggests a relevant difference between the SU agents, the credibility intervals are wide, reflecting considerable clinical uncertainty.</p> <p>The risk of hypoglycaemia does not seem to pertain to SUs as a drug class as such. We conclude that when added to metformin, gliclazide confers the lowest risk of hypoglycaemia between the newer generation SU agents.</p>
<p>Bolen S et al., 2016 [7].</p> <p>Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services</p> <p>Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This review updates the 2011 review on oral diabetes medications for adults with type 2 diabetes. We are focusing on priority head-to-head drug class comparisons identified, a priori, as clinically relevant comparisons for which there are evidence gaps.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adults ages 18 or older with type 2 diabetes mellitus</p> <p>Intervention und Komparator: monotherapy (metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones, dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4] inhibitors, glucagon-like peptide-1 [GLP-1] agonists, and sodium glucose cotransporter-2 [SGLT-2] inhibitors) or metformin-based combination therapy (metformin plus one of these monotherapy drugs or insulin) comparisons</p> <p>Endpunkte: Hemoglobin A1c, weight, systolic blood pressure, heart rate. All-cause mortality, Cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality, Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy, safety</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): April 2009 through April 2015. We updated the MEDLINE search to identify randomized controlled trials indexed through December 31, 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 216 Studies. Nicht nur RCTs, auch Beobachtungsstudien</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad criteria, GRADE</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Hemoglobin A1c (162 RCTs (reported in 189 articles))</p> <p>We found that most diabetes medications as monotherapy (metformin, thiazolidinediones, and sulfonylureas) reduced HbA1c to a similar degree in the short term. Metformin was more effective in reducing HbA1c than the DPP-4 inhibitors as monotherapy by about 0.4 percent</p> <p>Two-drug combination therapies with metformin (such as metformin plus thiazolidinediones, metformin plus sulfonylureas, metformin plus SGLT-2 inhibitors, and metformin plus DPP-4 inhibitors) were generally more effective in reducing HbA1c than metformin monotherapy by about 1 percent. For the combination comparisons, metformin plus a GLP-1 receptor agonist reduced HbA1c more than metformin plus DPP-4 inhibitors by 0.65 percent.</p>

Figure B. Pooled between-group differences in hemoglobin A1c and strength of evidence for monotherapy and metformin-based combination comparisons



BL = baseline; CI = confidence interval; DPP4 = dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; ES = effect size (mean between-group difference in HbA1c); GLP1 = glucagon-like peptide-1 agonists; H = high; HbA1c = hemoglobin A1c; M = moderate; Met = metformin; PL = profile likelihood estimate; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; SOE = strength of evidence; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.
The width of the horizontal lines represents the 95% confidence intervals for each pooled analysis. Drug 1 is the reference group.

All-Cause Mortality and Macrovascular and Microvascular Outcomes (118 studies (reported in 141 publications), 96 were RCTs and 21 were observational (mainly retrospective cohort) studies)

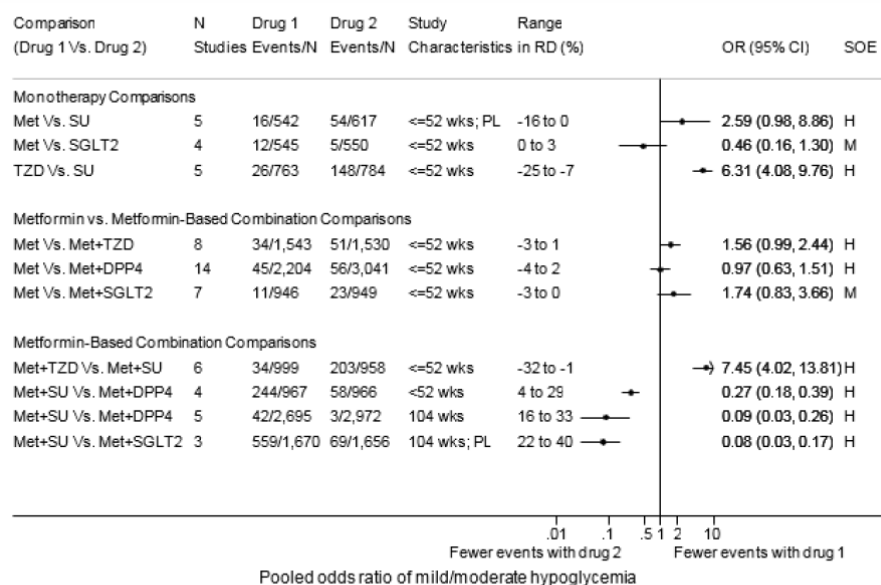
Only one comparison had moderate strength of evidence for any of these outcomes. The rest of the outcomes were rated as low strength of evidence or insufficient. We found moderate strength of evidence that sulfonylurea monotherapy was associated with a 50-percent to 70-percent higher relative risk (absolute risk difference, 0.1% to 2.9% in RCTs; number needed to treat, 20 to 1,000) of cardiovascular mortality compared with metformin monotherapy

Our findings on all cause-mortality and cardiovascular morbidity, drawn from the same RCTs plus additional observational studies, also favored metformin over sulfonylureas; however, the strength of evidence was low for these outcomes because of less consistency in results across studies.

Safety

Sulfonylureas alone and in combination with metformin had a higher risk of mild, moderate, or total hypoglycemia than any other monotherapies and metformin-based combinations for which we identified evidence.

Figure D. Pooled odds ratios of mild/moderate hypoglycemia and strength of evidence for monotherapy and metformin-based combination comparisons



CI = confidence interval; DPP4 = dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; H = high; M = moderate; Met = metformin; OR = odds ratio; PL = profile likelihood estimate; RD = absolute risk difference; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; SOE = strength of evidence; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinediones.
The width of the horizontal lines represents the 95% confidence intervals for each pooled analysis. Drug 1 is the reference group.

Metformin and GLP-1 receptor agonists were associated with more gastrointestinal side effects (typically nausea, vomiting, or diarrhea) than any other medications with sufficient studies for comparison, regardless of whether they were used as monotherapy or in combination

We found low strength of evidence that the risk of congestive heart failure was 1.2 to 1.6 times as great with thiazolidinediones as with sulfonylureas (pooled OR, 1.6; 95% CI, 0.96 to 2.8; range in RD, 0% to 2%) or metformin (2 RCTs lasting less than a year with no events; 1 4-year RCT with an RD of 3%; and range in hazard ratio of 1.2 to 1.5 in 2 observational studies).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Combination therapy with metformin generally reduced HbA1c by 0.7 to 1 absolute percentage points compared with metformin monotherapy. While we found moderate strength of evidence that some combination comparisons were more effective than others, most between-group differences were small (<0.3 percentage points), with questionable clinical relevance. Only one combination comparison with moderate strength of evidence was favored by greater than 0.3 percentage points over any other combination comparison: the combination of metformin plus a GLP-1 receptor agonist reduced HbA1c more than metformin plus a DPP-4 inhibitor by 0.65 percentage points.

The “best” second-line therapy after metformin is still unclear. We evaluated non-metformin-based monotherapy comparisons in this

	<p>report and demonstrated that the other monotherapies, with the exception of DPP-4 inhibitors, which are not as effective in reducing HbA1c as metformin, generally decrease HbA1c to a similar extent (and comparably to metformin). These other monotherapies' effects on body weight vary, as do their risks, such as congestive heart failure (increased risk for thiazolidinediones), hypoglycemia (highest risk with sulfonylureas, including for severe hypoglycemia for many comparisons), gastrointestinal side effects (nausea and vomiting with GLP-1 receptor agonists), and genital mycotic infections (increased risk for SGLT-2 inhibitors). Most importantly, we do not have conclusive evidence on the relative long-term effects of non-metformin-based monotherapy comparisons on all-cause mortality or cardiovascular outcomes, microvascular outcomes, and rare serious adverse events (e.g., pancreatitis risk with GLP-1 receptor agonists). The evidence supports metformin as a firstline therapy, given its beneficial effects on HbA1c, weight, cardiovascular mortality (vs. sulfonylureas), and relative safety profile. The comparative long-term benefits and harms of other diabetes medications remain unclear.</p>
<p>Lee C et al., 2016 [105]. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes – A network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung To estimate and compare the effect of all triple therapy combinations that have been studied in clinical trials on glycaemic control as assessed by HbA1c and to examine the effect on weight changes and hypoglycaemia to further inform evidence based practice in the management of type 2 diabetes.</p> <p>2. Methodik Population: adults (aged P18 years) with type 2 diabetes Intervention und Komparator: at least one study arm involved triple therapy; at least two study arms were on different drug class combinations. Drug classes available for the treatment of type 2 diabetes include MET, SU, DPP-4, INS, glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1), sodium-glucose linked transporter protein 2 inhibitors (SGLT2), alpha glucosidase inhibitors (AGI), thiazolidinediones (TZD), and meglitinides (MEG). Endpunkte: change in HbA1c, change in body weight, and number of participants experienced at least mild hypoglycaemia during treatment period Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): to 8th April 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 40 RCTs (n = 15,182) Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Scale</p> <p>3. Ergebnisdarstellung Relative rankings of the therapy combinations were estimated using the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA). SURCA is</p>

the cumulative probabilities of a treatment to achieve each of all possible ranks out of all competing treatments

The quality of studies was rated “good” in 93% of the trials

Four of the 40 trials included had three arms but two of the trials had two dual therapy arms, hence, 46 direct comparisons were available for comparison among nine therapy combinations (one dual (none/placebo added) and eight triple). Where available, the number of studies per direct comparison between therapy combination pairs ranged from 1 to 13. The triple therapies available for comparison comprised SU, DPP-4, GLP-1, SGLT2, INS, AGI, TZD or MEG added to existing dual therapy.

Table 1 – Characteristics of included studies.

Study	Country	Study arms included in analysis (combinations by drug class)	Sample size	Treatment duration (weeks)	Female (%)	Mean diabetes duration (years)
Standl et al. [9]	4 countries	MET/SU/AGI MET/SU	n ₁ = 65 n ₂ = 68	24	47	8.5
Yale et al. [10]	Canada	MET/SU/TZD MET/SU	n ₁ = 101 n ₂ = 99	24	44	11.4
Heine et al. [11]	13 countries	MET/SU/GLP-1 MET/SU/INS	n ₁ = 282 n ₂ = 267	26	44	9.6
Kendall et al. [12]	USA	MET/SU/GLP-1 MET/SU	n ₁ = 241 n ₂ = 247	30	42	9.1
Roberts et al. [13]	USA	MET/SU/TZD MET/TZD	n ₁ = 82 n ₂ = 77	26	38	8.3
Rosenstock et al. [14]	USA	MET/SU/TZD MET/SU/INS	n ₁ = 112 n ₂ = 104	24	48	8.3
Hermansen et al. [15]	Multi-national	MET/SU/DPP-4 MET/SU	n ₁ = 116 n ₂ = 113 (52% of entire cohort)	24	48	9.9
Nauck et al. [16]	13 countries	MET/SU/GLP-1 MET/SU/INS	n ₁ = 253 n ₂ = 248	52	49	9.9
Kadoglou et al. [17]	-	MET/SU/TZD MET/SU	n ₁ = 35 n ₂ = 35	26	57	8.0
Bergental et al. [18]	USA	MET/SU/GLP-1 MET/SU/INS MET/INS	n ₁ = 124 n ₂ = 124 n ₃ = 124	24	52	9.0
Juurinen et al. [19]	Finland	MET/INS/MEG MET/INS	n ₁ = 40 n ₂ = 41	24	45	9.4
Raskin et al. [20]	USA	MET/INS/TZD MET/TZD	n ₁ = 102 n ₂ = 98	34	58	8.8
Russell-Jones et al. [21]	17 countries	MET/SU/GLP-1 MET/SU/INS MET/SU	n ₁ = 230 n ₂ = 232 n ₃ = 114	26	43	9.4
Zinman et al. [22]	2 countries	MET/GLP-1/TZD MET/TZD	n ₁ = 178 n ₂ = 177	26	44	9
DeFronzo et al. [23]	USA	MET/GLP-1/TZD MET/GLP-1 MET/TZD	n ₁ = 47 n ₂ = 45 n ₃ = 45	20	49	4.7
Liutkus et al. [24]	5 countries	MET/GLP-1/TZD MET/TZD	n ₁ = 105 n ₂ = 52 (95% of entire cohort)	26	41	6.3
Vilsboll et al. [25]	23 countries	MET/DPP-4/INS MET/INS	n ₁ = 229 n ₂ = 233 (72% of entire cohort)	24	49	12.5

Bosi et al. [26]	Multi-national	MET/DPP-4/TZD MET/TZD	$n_1 = 404$ $n_2 = 399$	52 (interim data for 26 weeks)	48	7.2
Hollander et al. [3]	8 countries	MET/DPP-4/INS MET/SU/DPP-4	$n_1 = 80$ $n_2 = 85$ (76% of entire cohort)	26	46	9.8
Owens et al. [27]	11 countries	MET/SU/DPP-4 MET/SU	$n_1 = 792$ $n_2 = 263$	24	53	73% >5 years
Barnett et al. [28]	10 countries	MET/DDP-4/INS Met/INS	$n_1 = 209$ $n_2 = 105$ (69% of entire cohort)	24	59	11.9
DeFronzo et al. [29]	20 countries	MET/DPP-4/TZD MET/TZD	$n_1 = 780$ $n_2 = 388$ (75% of entire cohort)	26	56	6.4
DeVries et al. [30]	9 countries	MET/GLP-1/INS MET/GLP-1	$n_1 = 162$ $n_2 = 161$	26	45	8.6
Violante et al. [31]	7 countries	MET/DPP-4/GLP-1 MET/GLP-1	$n_1 = 128$ $n_2 = 127$	20	50	8
Derosa et al. [32]	Italy	MET/DPP-4/TZD MET/SU/TZD	$n_1 = 228$ $n_2 = 225$	52	50	-
Dobs et al. [33]	Multi-national	MET/DPP-4/TZD MET/TZD	$n_1 = 170$ $n_2 = 92$	54	43	9.3
Fonseca et al. [34]	12 countries	MET/DPP-4/TZD MET/TZD	$n_1 = 157$ $n_2 = 156$	26	38	9.8
Haring et al. [35]	12 countries	MET/SU/SGLT2 MET/SU	$n_1 = 216$ $n_2 = 225$	24	49	80% >5 years
Kothny et al. [36]	11 countries	MET/DPP-4/INS MET/INS	$n_1 = 139$ $n_2 = 137$ (62% of entire cohort)	24	50	13.0
Liu et al. [37]	Taiwan	MET/SU/TZD MET/SU/DPP-4	$n_1 = 60$ $n_2 = 60$	24	63	7.8
Schemthaler et al. [38]	17 countries	MET/SU/SGLT2 MET/SU/DPP-4	$n_1 = 377$ $n_2 = 378$	52	44	9.6
Wilding et al. [39]	11 countries	MET/SU/SGLT2 MET/SU	$n_1 = 156$ $n_2 = 156$	52 (interim data for 26 weeks)	50	9.9
Yki-Jarvinen et al. [40]	19 countries	MET/DPP-4/INS MET/INS	$n_1 = 470$ $n_2 = 464$ (74% of entire cohort)	24	48	86% >5 years
Jabbour et al. [41]	6 countries	MET/DPP-4/SGLT2 MET/DPP-4	$n_1 = 113$ $n_2 = 113$ (51% of entire cohort)	24	41	6.6
Kovacs et al. [42]	8 countries	MET/SGLT2/TZD MET/TZD	$n_1 = 127$ $n_2 = 124$ (75% of entire cohort)	24	47	43% >5 years
Lukashevich et al. [43]	11 countries	MET/SU/DPP-4 MET/SU	$n_1 = 158$ $n_2 = 160$	24	52	7.3
Moses et al. [44]	6 countries	MET/SU/DPP-4 MET/SU	$n_1 = 129$ $n_2 = 128$	24	40	-
Wysham et al. [45]	3 countries	MET/GLP-1/TZD MET/TZD	$n_1 = 276$ $n_2 = 141$	52 (Placebo only included in first 26 weeks)	43	9
Home et al. [46]	9 countries	MET/SU/GLP-1 MET/SU/TZD	$n_1 = 271$ $n_2 = 277$	52	47	8.9
Matthaei et al. [47]	6 countries	MET/SU/SGLT2 MET/SU	$n_1 = 115$ $n_2 = 108$	24	51	9.5

AGI = alpha glucosidase inhibitor; BMI = body mass index; DPP-4 = dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; FAS/ITT = full analysis set or intention-to-treat; FBG = fasting blood glucose; FPG = fasting plasma glucose; GLP-1 = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c = glycated haemoglobin; INS = insulin; MEG = meglitinide; MET = metformin; PP = per protocol; SGLT2 = sodium-glucose linked transporter protein 2 inhibitor; SU = sulphonylurea; TZD = thiazolidinedione.

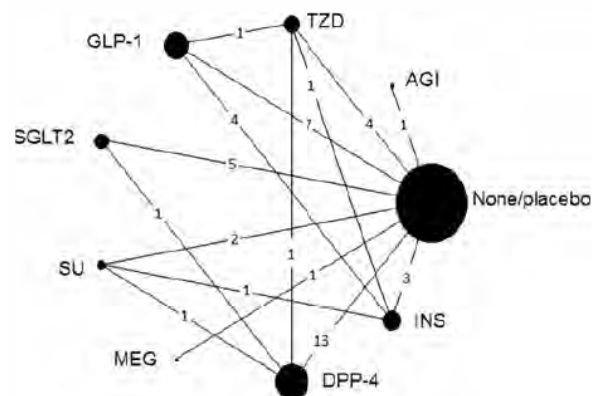


Fig. 1 – Network plot of available diabetes treatment combinations for studies with a treatment duration of 6–12 months (20–54 weeks). The number of studies available per direct comparison is provided in the network. The size of the node reflects the number of studies available for the therapy combination.

HbA1c

Compared with none/placebo added to dual therapy, the addition of a third therapy to existing dual therapy resulted in significant additional mean reductions in HbA1c, which ranged from -0.56% [95% confidence intervals: -0.70, -0.42] (-6.2 mmol/mol [-7.7, -4.6]) for DPP-4 to -0.94% [-1.18, 0.70] (-10.3 mmol/mol [-13.0, -7.7]) for TZD. Nonsignificant mean reductions in HbA1c were observed when AGI or MEG was added to dual therapy. When a third therapy was compared with other third therapies added to existing dual therapy, significant difference was observed between DPP-4 and GLP-1, INS, and TZD. TZD was ranked the most effective in the reduction of HbA1c (SUCRA = 89.6%). There was limited evidence to suggest inconsistency between studies ($p = 0.80$).

When study arms containing INS were excluded, 28 studies with 31 direct comparisons were available for seven therapy combinations (MEG was not studied in these trials). TZD remained the most effective in the reduction of HbA1c (SUCRA = 89.2%). Of note, however, the point estimate of the mean reduction in HbA1c for SU was 0.4% (4.4 mmol/mol) greater than that in the analysis of all studies (from -0.59% [-0.90, -0.28] (6.5 mmol/mol [-9.9, 3.1]) to -0.99% [-1.32, -0.66] (-10.9 [-14.5, -7.3])) and its relative ranking improved with SUCRA value increasing from 43.8% to 87.1%.

Body weight

Body weight was reported in 27 two-arm studies and 4 three arm studies (2 with two dual therapy arms), which resulted in 37 direct comparisons available for eight therapy combinations (data were not available for AGI). Compared with none/placebo added to dual therapy, a more favourable weight difference was observed for GLP-1 (-1.85 kg [-2.81, -0.89]) and SGLT-2 (-1.79 kg [-3.03, -0.55]). There was, however, evidence of inconsistency between direct and indirect evidence ($p < 0.0001$).

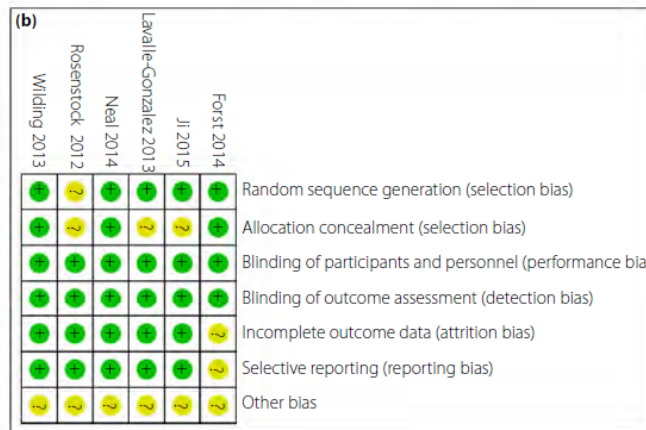
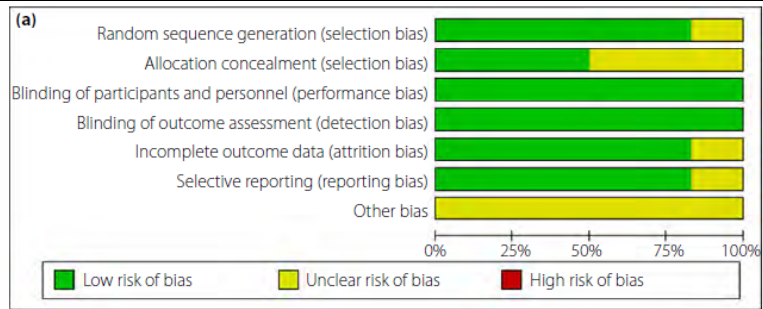
Hypoglycaemia

Twenty-seven studies reported the number of participants that experienced at least one episode of mild, or worse, hypoglycaemia during the treatment period, which resulted in 33 direct comparisons available for nine therapy combinations. Compared with none/placebo added to dual therapy, the odds of hypoglycaemia were higher for DPP-4 (1.95 [1.15, 3.29]), SGLT2 (2.27 [1.07, 4.82]), GLP-1 (2.61 [1.42, 4.79]), TZD (2.83 [1.22, 6.57]), and INS (5.94 [2.80, 12.60]). There was limited evidence of inconsistency between studies ($p = 0.61$).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In the present study we found an additional 0.56% (6.2 mmol/mol;

	DPP-4) to 0.94% (10.3 mmol/ mol; TZD) HbA1c reduction for a third therapy added to an existing dual therapy.																																																																																																																																																																																								
Meng Q et al., 2016 [109]. Efficacy of canagliflozin combined with antidiabetic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized control trials	1. Fragestellung to evaluate the synergistic effect of canagliflozin 100-mg dose and 300-mg dose vs a placebo in combination with other antidiabetic medications in adult patients with type 2 diabetes on the key outcomes of glycemic control and weight regulation.																																																																																																																																																																																								
	2. Methodik Population: adults with type 2 diabetes Intervention: canagliflozin combined with conventional antidiabetic drugs – canagliflozin monotherapy was excluded Komparator: placebo combined with other antidiabetic drugs Endpunkte: changes in HbA1c, fasting plasma glucose, and bodyweight between baseline and end of intervention Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): inception to January 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool																																																																																																																																																																																								
	3. Ergebnisdarstellung																																																																																																																																																																																								
	Table 1 Basic characteristics of included randomized controlled trials <table border="1"> <thead> <tr> <th>Year</th> <th>Interventions</th> <th>n</th> <th>Mean age (years)[†]</th> <th>HbA1c (%)[‡]</th> <th>FPG (mmol/L or mg/dL)[‡]</th> <th>BMI[§]</th> <th>Duration of interventions (weeks)</th> <th>Mean duration of diabetes (years)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">Rosenstock et al.¹¹</td> <td>2012 PBO + MET</td> <td>65</td> <td>53.3 (7.8)</td> <td>7.75 (0.83)</td> <td>164 (38)[‡]</td> <td>30.6 (4.6)</td> <td rowspan="6">12</td> <td>6.4 (5.0)</td> </tr> <tr> <td>CANA 50 mg QD + MET</td> <td>64</td> <td>53.3 (8.5)</td> <td>8.00 (0.99)</td> <td>170 (45)[‡]</td> <td>31.7 (4.6)</td> <td>5.6 (5.0)</td> </tr> <tr> <td>CANA 100 mg QD + MET</td> <td>64</td> <td>51.7 (8.0)</td> <td>7.83 (0.96)</td> <td>168 (42)[‡]</td> <td>31.7 (5.0)</td> <td>6.1 (4.7)</td> </tr> <tr> <td>CANA 200 mg QD + MET</td> <td>65</td> <td>52.9 (9.6)</td> <td>7.61 (0.80)</td> <td>160 (37)[‡]</td> <td>31.4 (5.2)</td> <td>6.4 (5.7)</td> </tr> <tr> <td>CANA 300 mg QD + MET</td> <td>64</td> <td>52.3 (6.9)</td> <td>7.69 (1.02)</td> <td>159 (44)[‡]</td> <td>31.6 (4.9)</td> <td>5.9 (5.2)</td> </tr> <tr> <td>CANA 300 mg BID + MET</td> <td>64</td> <td>52.2 (7.1)</td> <td>7.73 (0.89)</td> <td>157 (34)[‡]</td> <td>31.8 (5.2)</td> <td>5.8 (4.6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Lavalle-Gonzalez et al.¹²</td> <td>2013 SITA 100 mg QD + MET</td> <td>65</td> <td>51.7 (8.1)</td> <td>7.64 (0.95)</td> <td>158 (42)[‡]</td> <td>31.6 (5.0)</td> <td rowspan="4">26</td> <td>5.6 (4.7)</td> </tr> <tr> <td>PBO + MET</td> <td>183</td> <td>55.3 (9.76)</td> <td>8.0 (0.9)</td> <td>9.1 (2.1)</td> <td>31.1 (6.1)</td> <td>6.8 (5.3)</td> </tr> <tr> <td>CANA 100 mg QD + MET</td> <td>368</td> <td>55.5 (9.38)</td> <td>7.9 (0.9)</td> <td>9.3 (2.3)</td> <td>32.4 (6.47)</td> <td>6.7 (5.4)</td> </tr> <tr> <td>CANA 300 mg QD + MET</td> <td>367</td> <td>55.3 (9.19)</td> <td>7.9 (0.9)</td> <td>9.6 (2.5)</td> <td>31.4 (6.3)</td> <td>7.1 (5.4)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Wilding et al.¹⁴</td> <td>2013 SITA 100 mg QD + MET</td> <td>366</td> <td>55.5 (9.55)</td> <td>7.9 (0.9)</td> <td>9.4 (2.3)</td> <td>32.0 (6.1)</td> <td rowspan="3">52</td> <td>6.8 (5.2)</td> </tr> <tr> <td>PBO + MET&SUI</td> <td>156</td> <td>56.8 (8.3)</td> <td>8.1 (0.9)</td> <td>9.4 (2.2)</td> <td>32.7 (6.8)</td> <td>10.3 (6.7)</td> </tr> <tr> <td>CANA 100 mg QD + MET&SU</td> <td>157</td> <td>57.4 (10.5)</td> <td>8.1 (0.9)</td> <td>9.6 (2.3)</td> <td>33.3 (6.3)</td> <td>9.0 (5.7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Forst et al.¹⁵</td> <td>2014 CANA 300 mg QD + MET&SU</td> <td>156</td> <td>56.1 (8.9)</td> <td>8.1 (0.9)</td> <td>9.3 (2.1)</td> <td>33.2 (6.3)</td> <td rowspan="3">26</td> <td>9.4 (6.4)</td> </tr> <tr> <td>PBO + MET&PIO</td> <td>115</td> <td>58.3 (9.6)</td> <td>8.0 (1.0)</td> <td>9.1 (2.2)</td> <td>32.5 (6.4)</td> <td>10.1 (6.6)</td> </tr> <tr> <td>CANA 100 mg QD + MET&PIO</td> <td>113</td> <td>56.7 (10.4)</td> <td>8.0 (0.9)</td> <td>9.4 (2.2)</td> <td>32.3 (6.2)</td> <td>10.5 (6.6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Neal et al.¹³</td> <td>2014 CANA 300 mg QD + MET&PIO</td> <td>114</td> <td>57.0 (10.2)</td> <td>7.9 (0.9)</td> <td>9.1 (2.3)</td> <td>32.8 (7.7)</td> <td rowspan="3">52</td> <td>11.0 (7.6)</td> </tr> <tr> <td>PBO + INS/AHA</td> <td>690</td> <td>63.0 (38–82)[§]</td> <td>8.3 (0.9)</td> <td>9.2 (2.7)</td> <td>33.1 (6.5)</td> <td>16.0 (7.8)</td> </tr> <tr> <td>CANA 100 mg QD + INS/AHA</td> <td>692</td> <td>62.0 (32–83)[§]</td> <td>8.3 (0.9)</td> <td>9.2 (2.7)</td> <td>33.0 (6.5)</td> <td>16.4 (7.3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Ji et al.¹⁶</td> <td>2015 CANA 300 mg QD + INS/AHA</td> <td>690</td> <td>63.0 (37–85)[§]</td> <td>8.3 (0.9)</td> <td>9.2 (2.8)</td> <td>33.6 (6.2)</td> <td rowspan="3">18</td> <td>16.3 (7.4)</td> </tr> <tr> <td>PBO + MET/MET&SU</td> <td>226</td> <td>55.8 (9.4)</td> <td>7.9 (0.9)</td> <td>8.8 (1.8)</td> <td>25.5 (3.6)</td> <td>6.4 (4.6)</td> </tr> <tr> <td>CANA 100 mg QD + MET/MET&SU</td> <td>223</td> <td>56.5 (8.3)</td> <td>8.0 (0.9)</td> <td>8.7 (1.9)</td> <td>25.6 (3.4)</td> <td>6.8 (4.5)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>227</td> <td>56.4 (9.2)</td> <td>8.0 (0.9)</td> <td>8.9 (2.0)</td> <td>26.0 (3.4)</td> <td>6.9 (4.9)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Year	Interventions	n	Mean age (years) [†]	HbA1c (%) [‡]	FPG (mmol/L or mg/dL) [‡]	BMI [§]	Duration of interventions (weeks)	Mean duration of diabetes (years)	Rosenstock et al. ¹¹	2012 PBO + MET	65	53.3 (7.8)	7.75 (0.83)	164 (38) [‡]	30.6 (4.6)	12	6.4 (5.0)	CANA 50 mg QD + MET	64	53.3 (8.5)	8.00 (0.99)	170 (45) [‡]	31.7 (4.6)	5.6 (5.0)	CANA 100 mg QD + MET	64	51.7 (8.0)	7.83 (0.96)	168 (42) [‡]	31.7 (5.0)	6.1 (4.7)	CANA 200 mg QD + MET	65	52.9 (9.6)	7.61 (0.80)	160 (37) [‡]	31.4 (5.2)	6.4 (5.7)	CANA 300 mg QD + MET	64	52.3 (6.9)	7.69 (1.02)	159 (44) [‡]	31.6 (4.9)	5.9 (5.2)	CANA 300 mg BID + MET	64	52.2 (7.1)	7.73 (0.89)	157 (34) [‡]	31.8 (5.2)	5.8 (4.6)	Lavalle-Gonzalez et al. ¹²	2013 SITA 100 mg QD + MET	65	51.7 (8.1)	7.64 (0.95)	158 (42) [‡]	31.6 (5.0)	26	5.6 (4.7)	PBO + MET	183	55.3 (9.76)	8.0 (0.9)	9.1 (2.1)	31.1 (6.1)	6.8 (5.3)	CANA 100 mg QD + MET	368	55.5 (9.38)	7.9 (0.9)	9.3 (2.3)	32.4 (6.47)	6.7 (5.4)	CANA 300 mg QD + MET	367	55.3 (9.19)	7.9 (0.9)	9.6 (2.5)	31.4 (6.3)	7.1 (5.4)	Wilding et al. ¹⁴	2013 SITA 100 mg QD + MET	366	55.5 (9.55)	7.9 (0.9)	9.4 (2.3)	32.0 (6.1)	52	6.8 (5.2)	PBO + MET&SUI	156	56.8 (8.3)	8.1 (0.9)	9.4 (2.2)	32.7 (6.8)	10.3 (6.7)	CANA 100 mg QD + MET&SU	157	57.4 (10.5)	8.1 (0.9)	9.6 (2.3)	33.3 (6.3)	9.0 (5.7)	Forst et al. ¹⁵	2014 CANA 300 mg QD + MET&SU	156	56.1 (8.9)	8.1 (0.9)	9.3 (2.1)	33.2 (6.3)	26	9.4 (6.4)	PBO + MET&PIO	115	58.3 (9.6)	8.0 (1.0)	9.1 (2.2)	32.5 (6.4)	10.1 (6.6)	CANA 100 mg QD + MET&PIO	113	56.7 (10.4)	8.0 (0.9)	9.4 (2.2)	32.3 (6.2)	10.5 (6.6)	Neal et al. ¹³	2014 CANA 300 mg QD + MET&PIO	114	57.0 (10.2)	7.9 (0.9)	9.1 (2.3)	32.8 (7.7)	52	11.0 (7.6)	PBO + INS/AHA	690	63.0 (38–82) [§]	8.3 (0.9)	9.2 (2.7)	33.1 (6.5)	16.0 (7.8)	CANA 100 mg QD + INS/AHA	692	62.0 (32–83) [§]	8.3 (0.9)	9.2 (2.7)	33.0 (6.5)	16.4 (7.3)	Ji et al. ¹⁶	2015 CANA 300 mg QD + INS/AHA	690	63.0 (37–85) [§]	8.3 (0.9)	9.2 (2.8)	33.6 (6.2)	18	16.3 (7.4)	PBO + MET/MET&SU	226	55.8 (9.4)	7.9 (0.9)	8.8 (1.8)	25.5 (3.6)	6.4 (4.6)	CANA 100 mg QD + MET/MET&SU	223	56.5 (8.3)	8.0 (0.9)	8.7 (1.9)	25.6 (3.4)	6.8 (4.5)			227	56.4 (9.2)	8.0 (0.9)	8.9 (2.0)	26.0 (3.4)	6.9 (4.9)	
Year	Interventions	n	Mean age (years) [†]	HbA1c (%) [‡]	FPG (mmol/L or mg/dL) [‡]	BMI [§]	Duration of interventions (weeks)	Mean duration of diabetes (years)																																																																																																																																																																																	
Rosenstock et al. ¹¹	2012 PBO + MET	65	53.3 (7.8)	7.75 (0.83)	164 (38) [‡]	30.6 (4.6)	12	6.4 (5.0)																																																																																																																																																																																	
	CANA 50 mg QD + MET	64	53.3 (8.5)	8.00 (0.99)	170 (45) [‡]	31.7 (4.6)		5.6 (5.0)																																																																																																																																																																																	
	CANA 100 mg QD + MET	64	51.7 (8.0)	7.83 (0.96)	168 (42) [‡]	31.7 (5.0)		6.1 (4.7)																																																																																																																																																																																	
	CANA 200 mg QD + MET	65	52.9 (9.6)	7.61 (0.80)	160 (37) [‡]	31.4 (5.2)		6.4 (5.7)																																																																																																																																																																																	
	CANA 300 mg QD + MET	64	52.3 (6.9)	7.69 (1.02)	159 (44) [‡]	31.6 (4.9)		5.9 (5.2)																																																																																																																																																																																	
	CANA 300 mg BID + MET	64	52.2 (7.1)	7.73 (0.89)	157 (34) [‡]	31.8 (5.2)		5.8 (4.6)																																																																																																																																																																																	
Lavalle-Gonzalez et al. ¹²	2013 SITA 100 mg QD + MET	65	51.7 (8.1)	7.64 (0.95)	158 (42) [‡]	31.6 (5.0)	26	5.6 (4.7)																																																																																																																																																																																	
	PBO + MET	183	55.3 (9.76)	8.0 (0.9)	9.1 (2.1)	31.1 (6.1)		6.8 (5.3)																																																																																																																																																																																	
	CANA 100 mg QD + MET	368	55.5 (9.38)	7.9 (0.9)	9.3 (2.3)	32.4 (6.47)		6.7 (5.4)																																																																																																																																																																																	
	CANA 300 mg QD + MET	367	55.3 (9.19)	7.9 (0.9)	9.6 (2.5)	31.4 (6.3)		7.1 (5.4)																																																																																																																																																																																	
Wilding et al. ¹⁴	2013 SITA 100 mg QD + MET	366	55.5 (9.55)	7.9 (0.9)	9.4 (2.3)	32.0 (6.1)	52	6.8 (5.2)																																																																																																																																																																																	
	PBO + MET&SUI	156	56.8 (8.3)	8.1 (0.9)	9.4 (2.2)	32.7 (6.8)		10.3 (6.7)																																																																																																																																																																																	
	CANA 100 mg QD + MET&SU	157	57.4 (10.5)	8.1 (0.9)	9.6 (2.3)	33.3 (6.3)		9.0 (5.7)																																																																																																																																																																																	
Forst et al. ¹⁵	2014 CANA 300 mg QD + MET&SU	156	56.1 (8.9)	8.1 (0.9)	9.3 (2.1)	33.2 (6.3)	26	9.4 (6.4)																																																																																																																																																																																	
	PBO + MET&PIO	115	58.3 (9.6)	8.0 (1.0)	9.1 (2.2)	32.5 (6.4)		10.1 (6.6)																																																																																																																																																																																	
	CANA 100 mg QD + MET&PIO	113	56.7 (10.4)	8.0 (0.9)	9.4 (2.2)	32.3 (6.2)		10.5 (6.6)																																																																																																																																																																																	
Neal et al. ¹³	2014 CANA 300 mg QD + MET&PIO	114	57.0 (10.2)	7.9 (0.9)	9.1 (2.3)	32.8 (7.7)	52	11.0 (7.6)																																																																																																																																																																																	
	PBO + INS/AHA	690	63.0 (38–82) [§]	8.3 (0.9)	9.2 (2.7)	33.1 (6.5)		16.0 (7.8)																																																																																																																																																																																	
	CANA 100 mg QD + INS/AHA	692	62.0 (32–83) [§]	8.3 (0.9)	9.2 (2.7)	33.0 (6.5)		16.4 (7.3)																																																																																																																																																																																	
Ji et al. ¹⁶	2015 CANA 300 mg QD + INS/AHA	690	63.0 (37–85) [§]	8.3 (0.9)	9.2 (2.8)	33.6 (6.2)	18	16.3 (7.4)																																																																																																																																																																																	
	PBO + MET/MET&SU	226	55.8 (9.4)	7.9 (0.9)	8.8 (1.8)	25.5 (3.6)		6.4 (4.6)																																																																																																																																																																																	
	CANA 100 mg QD + MET/MET&SU	223	56.5 (8.3)	8.0 (0.9)	8.7 (1.9)	25.6 (3.4)		6.8 (4.5)																																																																																																																																																																																	
		227	56.4 (9.2)	8.0 (0.9)	8.9 (2.0)	26.0 (3.4)	6.9 (4.9)																																																																																																																																																																																		
	[†] Measured by mean (standard deviation). [‡] Measured by mg/dL. [§] Measured by mean (range). BID, twice per day; BMI, body mass index; CANA, canagliflozin; FPG, fast plasma glucose; HbA1c, glycosylated haemoglobin; INS, insulin; MET, metformin; PBO, placebo; PIO, pioglitazone; QD, once per day; RCT, randomized controlled trials; SU, sulphonylurea.																																																																																																																																																																																								



Cochrane risk of bias. (a) Graph and (b) summary.

Glycemic control

Compared with the placebo, both treatment with canagliflozin 100 mg once daily and 300 mg once daily combined with other antidiabetic drugs improved glycemic control. Supplement of canagliflozin led to a greater mean reduction in HbA1c levels vs the placebo. In the 100-mg canagliflozin groups, the pooled HbA1c weighted mean difference (WMD) was -0.60% (95% CI -0.67 to -0.54%; I² = 0%). Results were more significant for the 300-mg dose (WMD -0.76%; 95% CI -0.84 to -0.68%; I² = 20%). All trials showed the decreases in FPG after the add-on of canagliflozin. The overall mean difference between the 100-mg canagliflozin groups and the control groups was -1.37 mmol/L (95% CI -1.62 to -1.13 mmol/L; I² = 61.2%), and the 300-mg groups -1.82 mmol/L (95% CI -2.11 to -1.53 mmol/L).

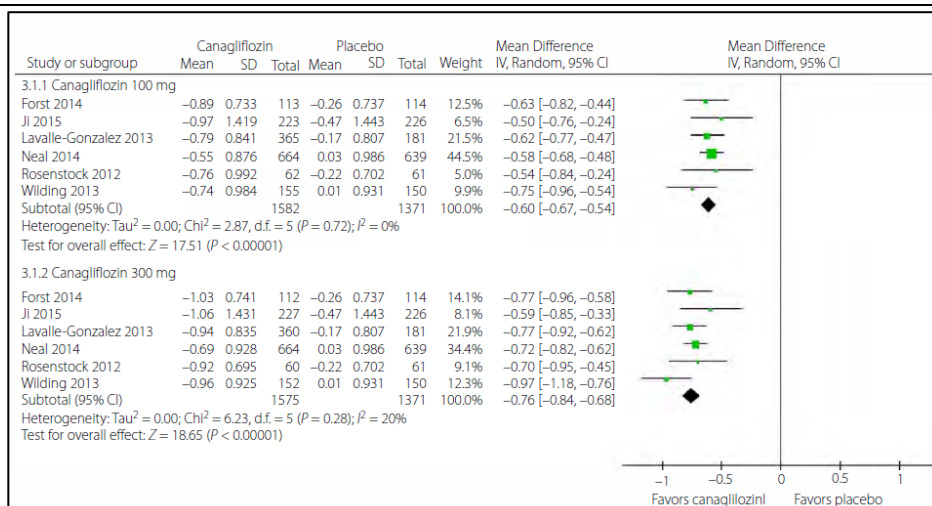


Figure 3 | Forest plots of overall effect size of glycosylated hemoglobin and subgroup meta-analysis of different dose. CI, confidence interval; d.f., degrees of freedom; SD, standard deviation.

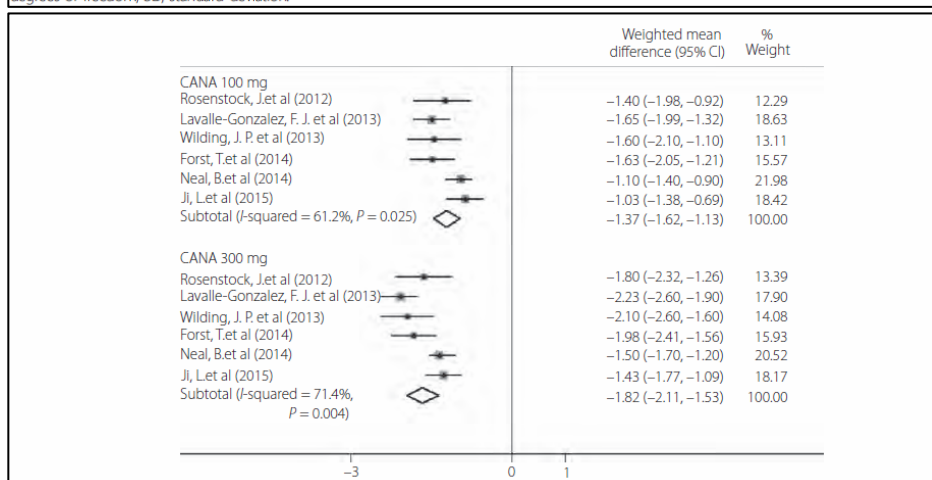


Figure 4 | Forest plots of overall effect size of fasting plasma glucose and subgroup meta-analysis of different dose. CANA, canagliflozin; CI, confidence interval.

Bodyweight

All included trials reported the effect sizes of canagliflozin on bodyweight changes. The invention of canagliflozin was associated with a significant dose-related reduction in bodyweight that was consistent among both the 100-mg and the 300-mg canagliflozin groups

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Findings from our meta-analysis show a beneficial effect of using canagliflozin as an add-on drug to classical hypoglycemic agents. Both doses of 100 and 300 mg once per day canagliflozin are conducive to management of blood glucose and bodyweight, which are dose-dependent. The pooled analyses of data from phase 3 studies of canagliflozin showed significant differences in the effects of canagliflozin on HbA1c and bodyweight based on race or ethnicity.

The most commonly reported adverse events included genital tract infections, urinary tract infections) and adverse events related osmotic diuresis, which were transient, mild to moderate in intensity and led to

	few discontinuations.
<p>Alanazi AS, 2015 [2]. Systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of combinational therapy with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors</p>	<p>1. Fragestellung This systematic review and meta-analysis therefore attempts to evaluate the efficacy and safety of the combinational therapy with metformin and DPPis by examining the data generated from the randomized controlled trials (RCTs) that examined the effectiveness of this combination against placebo-metformin controls in T2DM patients finding metformin therapy inadequate.</p>
	<p>2. Methodik Population: T2DM patients with inadequate control of disease with lifestyle changes and metformin therapy Intervention: lifestyle changes and metformin therapy Komparator: k.A. Endpunkt: HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), postprandial glucose (PPG) levels, homeostatic model of assessment (HOMA)-IR (insulin resistance) and -beta (beta cell), proinsulin–insulin ratio (PI), and body weight changes Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Januar 2000 bis September 2013 (syst. Recherche in u.a. Medline/Pubmed, EMBASE, SCOPUS, CINAHL) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n= 12.180) Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale Heterogenität: A relatively higher level of heterogeneity was observed in many comparisons but not all and in many cases, there was no heterogeneity at all (I^2 ranged from 0% to 85%).</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung <i>The quality of the included studies was generally good with almost all studies scored 4/5 on Jadad scale. Sixteen studies also mentioned the accordance of their study protocols with the Helsinki Declaration of good practices.</i> <u>HbA1c</u> In comparison with PBO-MET, the DPPI-MET combinational therapy resulted in the percent HbA1c changes from baseline with a mean difference [95% CI] of -0.77 [-0.86, -0.69] in 3-month (P <0.00001), -0.67 [-0.76, -0.59] in 6- month (P <0.00001), -0.67 [-0.88, -0.47] in 1-year (P < 0.00001) and -0.36 [-0.53, -0.20] in 2-year trials (P < 0.0003). Heterogeneity as estimated by I^2 was 67% and 78% in 6-month and 1-year trials respectively (siehe Tabelle 2).</p>

Table 2 Major findings of the meta-analysis.

Parameter/ duration	Study groups	Participants	Change from baseline (mean ± SD)		Mean difference [95% CI]	Significance level	Heterogeneity (I ²) (%)
			SGLTI	Placebo			
<i>HbA1c</i>							
After 3 months	6	1175	-0.5 ± 0.7	0.24 ± 0.7	-0.77 [-0.86, -0.69]	P < 0.00001	0
After 6 months	22	8364	-0.85 ± 0.1	-0.19 ± 0.9	-0.67 [-0.76, -0.59]	P < 0.00001	67
After 1 year	6	2125	-1.15 ± 1	-0.47 ± 1	-0.67 [-0.88, -0.47]	P < 0.00001	78
After 2 years	2	352	-1.6 ± 0.9	-1.2 ± 0.8	-0.36 [-0.53, -0.20]	P < 0.0001	0
<i>FPG</i>							
After 3 months	6	1148	-1.3 ± 1.67	0.16 ± 1.66	-1.46 [-2.0, -0.91]	P < 0.00001	85
After 6 months	22	8335	-1 ± 2.2	0 ± 2.25	-1.09 [-1.23, -0.95]	P < 0.00001	46
After 1 year	4	1735	-2.4 ± 2.3	-1.6 ± 2.46	-0.74 [-1.00, -0.49]	P < 0.00001	0
After 2 years	2	351	-2.9 ± 2.3	-1.62 ± 2.4	-0.58 [-1.01, -0.15]	P < 0.005	14
<i>PPG</i>							
After 3-6 months	14	3665	-2.5 ± 3.37	-0.2 ± 3.2	-2.46 [-2.92, -2.0]	P < 0.00001	71
After 1 year	2	461	-5.99 ± 3	-4.24 ± 3	-1.74 [-2.28, -1.19]	P < 0.00001	0
After 2 years	2	284	-6.1 ± 2.9	-4.8 ± 2.9	-1.29 [-1.98, -0.61]	P < 0.006	0

Weighted mean difference [95% CI].

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

This study finds a significant beneficial effect of the combinational therapy with DPPI and metformin for T2DM patients when compared to the placebo-metformin combination or only metformin. All major endpoints such as HbA1c, FPG, PPG, PI and HOMA (-beta and -IR) exhibited statistically significant improvements which in the majority of cases persisted up to 2 years.

	<p>Reports of long-term effectiveness of DPPi are less available as compared to 6-month and 1-year trials.</p> <p>Higher levels of statistical heterogeneity observed in many comparisons may also be considered as a limitation.</p>																								
<p>Bekiari E et al., 2015 [6]. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes</p>	<p>1. Fragestellung The objective of this systematic review and meta-analysis is to update the evidence about efficacy and safety of vildagliptin compared to placebo or any other antidiabetic agents, based on data from randomized controlled trials on adult patients with type 2 diabetes.</p> <hr/> <p>2. Methodik Population: T2DM patients (follow-up at least 12 weeks) Intervention: Vildagliptin Komparator: Placebo or any active comparator Endpunkt: HbA1c % (P.E.); HbA1c < 7 %, body weight (S.E.); safety outcomes (z.B. hypoglycemia, death, cardiovascular death, heart failure and cardiovascular, and cerebrovascular events). Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Juni 2015 (in MEDLINE via Pubmed, EMBASE via Ovid and COCHRANE Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 69 RCTs (n=28,006) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane's Collaboration Risk of Bias Tool</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung 23 von 69 Studien rekrutierten Drug-Naive Patienten → <i>Ergebnisdarstellung nur für relevante Patientenpopulation</i></p> <div data-bbox="456 1335 1217 1592" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>Risk of Bias Graph Data</caption> <thead> <tr> <th>Bias Category</th> <th>Low risk of bias (%)</th> <th>Unclear risk of bias (%)</th> <th>High risk of bias (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Random sequence generation (selection bias)</td> <td>25</td> <td>75</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Allocation concealment (selection bias)</td> <td>25</td> <td>75</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Blinding of participants and personnel (performance bias)</td> <td>75</td> <td>25</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Incomplete outcome data (attrition bias)</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Selective reporting (reporting bias)</td> <td>75</td> <td>25</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Supplementary Fig 1 Risk of bias graph. Risk of Bias Summary (siehe Anhang 1) <u>HbA1c</u> <i>Vildagliptin vs. Placebo</i></p>	Bias Category	Low risk of bias (%)	Unclear risk of bias (%)	High risk of bias (%)	Random sequence generation (selection bias)	25	75	0	Allocation concealment (selection bias)	25	75	0	Blinding of participants and personnel (performance bias)	75	25	0	Incomplete outcome data (attrition bias)	50	50	0	Selective reporting (reporting bias)	75	25	0
Bias Category	Low risk of bias (%)	Unclear risk of bias (%)	High risk of bias (%)																						
Random sequence generation (selection bias)	25	75	0																						
Allocation concealment (selection bias)	25	75	0																						
Blinding of participants and personnel (performance bias)	75	25	0																						
Incomplete outcome data (attrition bias)	50	50	0																						
Selective reporting (reporting bias)	75	25	0																						

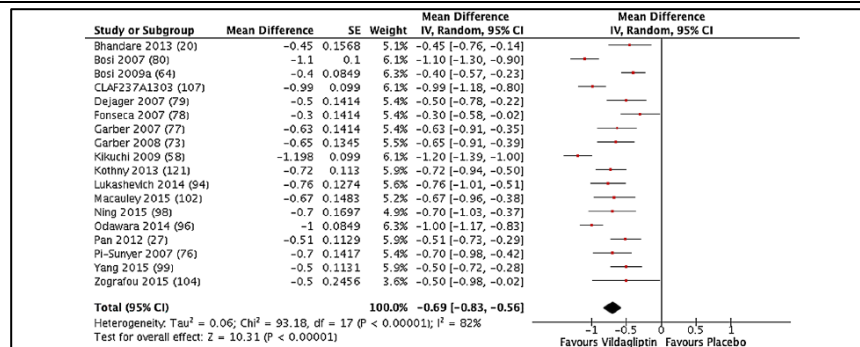


Fig. 2 Weighted mean difference in change from baseline in HbA_{1c} (%): Vildagliptin versus placebo. Results are from inverse variance random-effects meta-analysis

Vildagliptin vs. Active Comparator

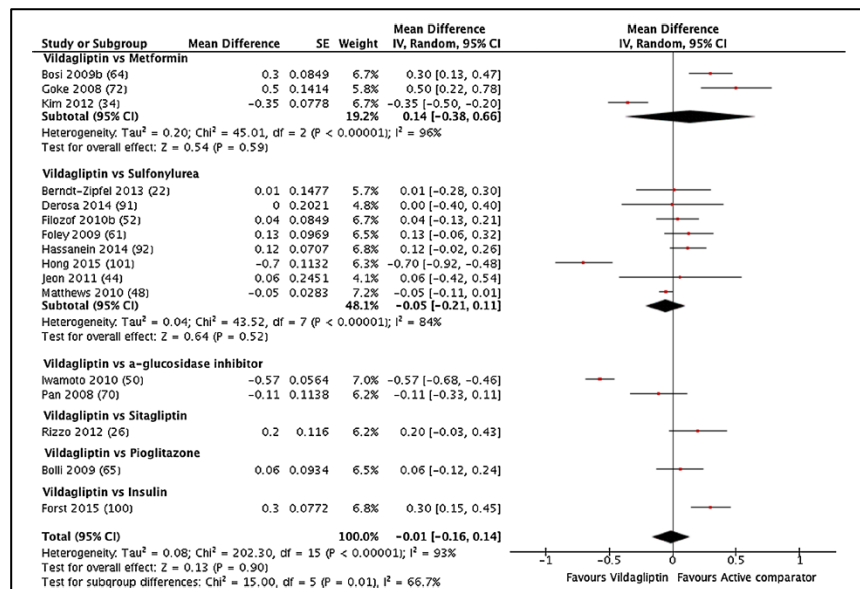


Fig. 3 Weighted mean difference in change from baseline in HbA_{1c} (%): Vildagliptin versus active comparators. Results are from inverse variance random-effects meta-analysis

Results were verified in a sensitivity analysis, utilising results from three placebocontrolled trials at low risk of bias (WMD -0.83 %; 95 % CI -1.04 to -0.62 %; I² = 61 %) [96, 98, 121]

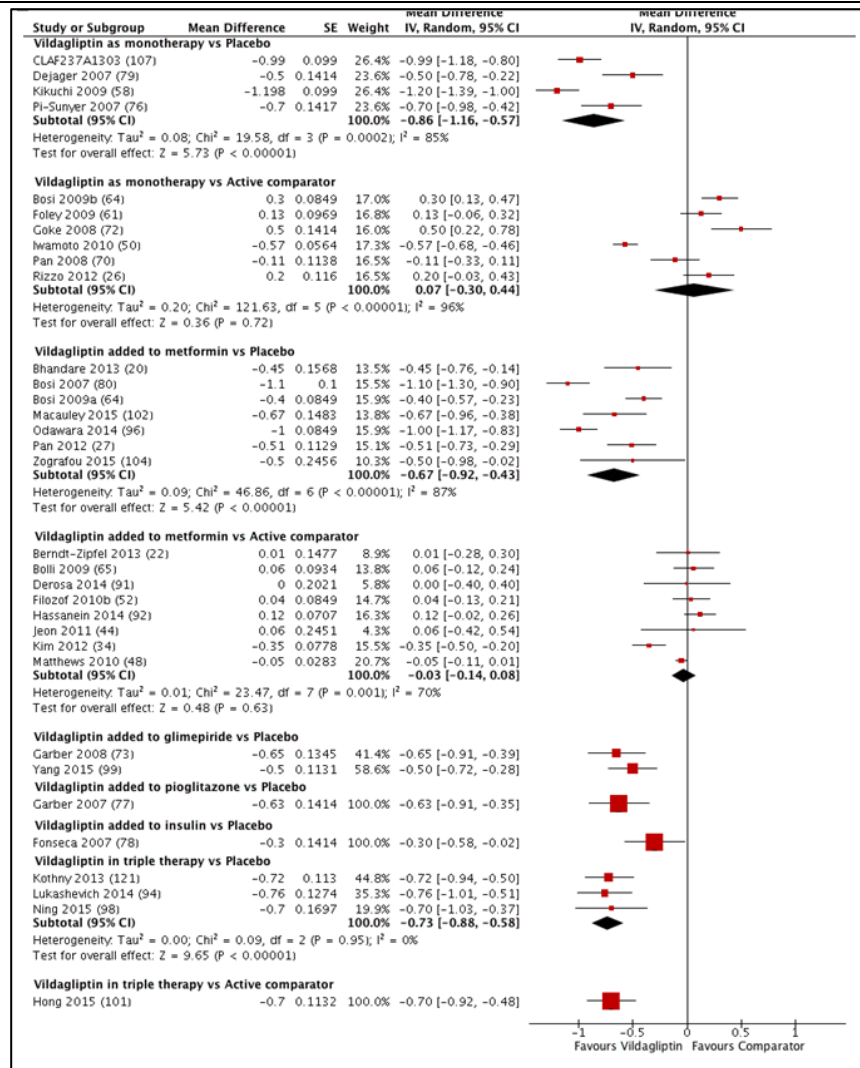
Hinweis: davon 2 Studien in der asiatischen/japanischen Population

96. M. Odawara, I. Hamada, M. Suzuki, Efficacy and safety of vildagliptin as add-on to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 5(1), 169–181 (2014)

98 G. Ning, W. Wang, L. Li, J. Ma, X. Lv, M. Yang, W. Wang, M. Woloschak, V. Lukashevich, W. Kothny, Vildagliptin as add-on therapy to insulin improves glycemic control without increasing risk of hypoglycemia in Asian, predominantly Chinese, patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes* (2015).

121 W. Kothny, J. Foley, P. Kozlovski, Q. Shao, B. Gallwitz, V. Lukashevich, Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 15(3), 252–257 (2013)

Vildagliptin als Monotherapie oder als Add-on Therapie



HbA1c < 7 %

Vildagliptin als Monotherapie oder als Add-on Therapie

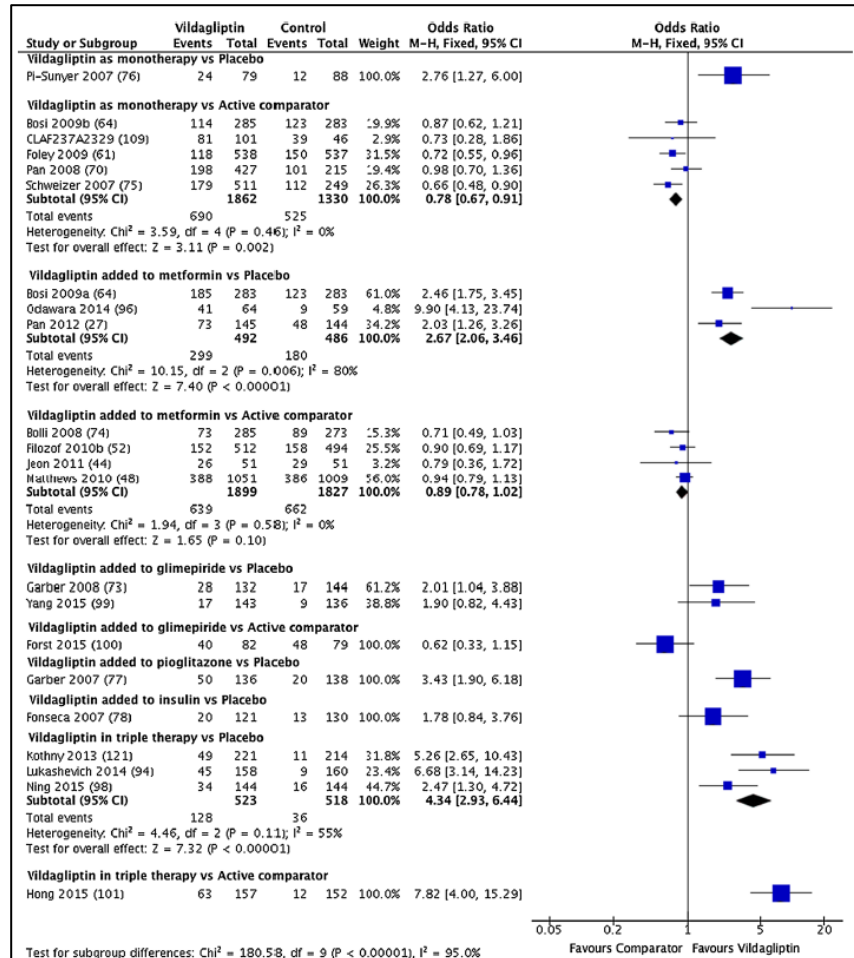


Fig. 4 Odds ratio for percentage of patients achieving glycaemic goal of HbA_{1c} < 7 %: Vildagliptin versus placebo or active comparators, as monotherapy, or in dual or triple regimens. Results are from Mantel-Haenszel fixed-effects meta-analysis. M-H: Mantel-Haenszel

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- Although vildagliptin's efficacy as an add-on treatment to metformin against glimepiride and pioglitazone has already been investigated, no trial has yet assessed its efficacy against injectable [glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists or insulin] or newer oral antidiabetic agents, such as Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT-2) inhibitors.
- In addition, there is no direct comparison of vildagliptin against other DPP-4 inhibitors as add-on therapies to metformin. Furthermore, we did not identify any head-to-head trials comparing vildagliptin with SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists or pioglitazone in triple agent regimens, on top of metformin and insulin.
- In conclusion, the glycemic efficacy and overall safety profile of vildagliptin is comparable to other oral antidiabetic agents, both as monotherapy and as add-on treatment.

5. Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med)

- *Our efficacy analyses had a high degree of heterogeneity, which we could not be explained by our subgroup analyses.*

- *This heterogeneity could potentially be attributed to variation among included trials regarding ethnicity of participants, dosing of background therapy, or dosing of active comparator in the control group.*
- *Backgroundtherapy nicht klar*
- *Population in den Primärstudien ggf. nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar*

Chen C et al., 2015 [13].
Assessing the efficacy and safety of combined DPP-4 inhibitor and insulin treatment in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis

1. Fragestellung
We, therefore, conducted a meta-analysis of RCTs to examine the effect of this combination therapy on body weight, glycemic control and risk of hypoglycemia in adult T2D patients.

2. Methodik
Population: T2DM patients
Intervention: combination therapy of DPP-4 inhibitor and insulin
Komparator: placebo or other anti-diabetic agents
Endpunkt: [change in body weight, fasting plasma glucose (FPG), PPG and HbA1c; the number of participants achieving a target HbA1c of ≤ 7.0% at the endline; and the number of participants with any hypoglycemic episodes
Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Jan. 1990 – Juli 2015 (in PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library and ClinicalTrials.gov)
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 RCTs (n= 3,384)
Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Scale

3. Ergebnisdarstellung

- All of these 7 studies reported detailed randomization method and were classified as of high quality based on the Jadad scaling system

Author	Background treatment	Intervention
		Study arms
Hollander 2011	MET ± OADs	Determir + sitagliptin vs. sitagliptin
Barnett 2012	Basal or premixed insulin ± MET	Saxagliptin vs. placebo
Hong 2012	Basal or mixed insulin ± OADs	Sitagliptin vs. insulin
Vilsbol 2010	Basal or premixed insulin ± MET	Sitagliptin vs. placebo
Yki-Jarvinen 2013	Basal insulin ± MET ± pioglitazone	Linagliptin vs. placebo
Fonseca 2007	Basal or mixed insulin	Vildagliptin vs. placebo
Rosenstock 2009	Basal insulin ± MET	Alogliptin vs. placebo

- Five studies compared DPP-4 inhibitors with placebo on a background of basal or mixed insulin therapy with or without other OADs [26, 27, 30, 31, 32)
- one study compared the combination treatment to basal or mixed insulin therapy with dose titration based on glucose levels [29]

- one study compared the combination treatment with sitagliptin plus metformin therapy [28].

[26] Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D and Chen R. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 513-523.

[27] Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I and Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1148-1155.

[28] Hollander P, Raslova K, Skjoth TV, Rastam J and Liutkus JF. Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 268-275.

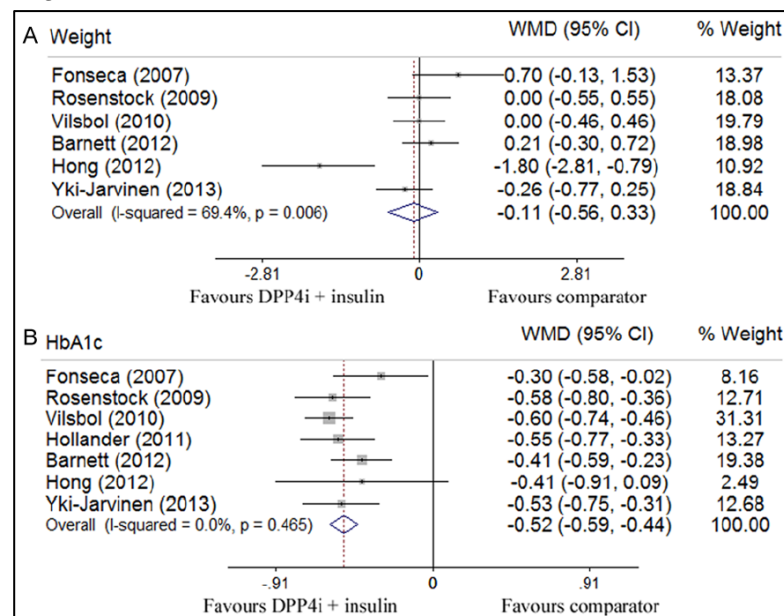
[29] Hong ES, Khang AR, Yoon JW, Kang SM, Choi SH, Park KS, Jang HC, Shin H, Walford GA and Lim S. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 795-802.

[30] Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, Fleck PR, Wilson CA and Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 1145-1152.

[31] Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E, Musser B, Andryuk PJ, Ling Y, Kaufman KD, Amatruda JM, Engel SS and Katz L. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 167-177.

[32] Yki-Jarvinen H, Rosenstock J, Duran-Garcia S, Pinnetti S, Bhattacharya S, Thiemann S, Patel S and Woerle HJ. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a ≥ 52 -week randomized, double-blind study. *Diabetes Care* 2013; 36: 3875-3881.

Ergebnisse zu Gewicht & HbA1c level:



Pooled analysis of 7 studies that assessed the change in fasting glucose levels showed a glucose lowering tendency for the combination treatment, but did not reach a statistical significance (-0.68 mmol/l; -1.40 to 0.04).

the combination therapy of DDP-4 inhibitor and insulin led to a greater reduction for HbA1c level (-0.52%; -0.59 to -0.44) absent of a significant heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $P = 0.465$)

Five out of 7 studies with 2,698 patients assessed the proportion of patients reaching the target HbA1c ($\leq 7\%$) [26, 28, 29, 31, 32], and compared with other treatments, the combination therapy of DPP-4

	<p>inhibitor and insulin manifested a higher propensity in achieving this goal (RR 2.24; 95% CI 1.80 to 2.77) without a significant heterogeneity (I² = 0%, P = 0.797)</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In conclusion, our data indicate that the combination is beneficial in terms of glycemic control. However, additional studies are warranted to establish the optimal approach for its application in clinical practice.</p> <p>5. <i>Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med)</i> <i>open-label studies and being industry funded (only one study was not industry-funded)</i> <i>Insulin and DPP-4 inhibitors were used as the second or third-line therapy in poorly controlled T2D patients</i></p>
<p>Kayaniyil S et al., 2016 [104]. A Network Meta-analysis Comparing Exenatide Once Weekly with Other GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus</p>	<p>1. Fragestellung The objective of this study was to estimate the relative clinical efficacy and tolerability of exenatide QW, compared to GLP-1 RAs approved in the US and/or Europe, for the treatment of T2DM for patients who fail to achieve glycemic control on metformin monotherapy.</p> <p>2. Methodik Population: T2DM patients (> 18 Jahre), who had inadequately controlled glycemia following treatment with metformin monotherapy. Intervention: GLP-1 RAs (albiglutide 30 mg QW, albiglutide 50 mg QW, dulaglutide 0.75 mg QW, dulaglutide 1.5 mg QW, exenatide 5 lg BID, exenatide 10 lg BID, exenatide 2 mg QW, liraglutide 1.2 mg QD, liraglutide 1.8 mg QD, or lixisenatide 20 lg QD), each as add-on therapy to metformin monotherapy Komparator: k.A. Endpunkt: HbA1c, body weight, systolic blood pressure (SBP), proportion of patients achieving glycemic target (HbA1c ≤7% and B7%) at 24 ± 6 weeks. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Oktober 2014 (in EMBASE, MEDLINE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 RCTs (n=k.A.) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration's risk of bias tool Heterogenität: To minimize heterogeneity of the population included in the NMA, to account for different efficacies of various antihyperglycemic agents [18–20], and to ensure similarity regarding the population's clinical spectrum of T2DM, at least 80% of patients in each treatment arm within an eligible trial must have received background therapy consisting only of metformin monotherapy during the trial; and at least 80% of patients in all treatment arms within the</p>

trial must have metformin monotherapy or diet and exercise as the pre-trial diabetes management method.

3. Ergebnisdarstellung

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien

The overall quality of the included trials in the network was good. The generation of the randomization sequence and concealment of blinding was adequate, when reported; however, this was not always described by authors. Eight studies were open-label, as this design is often used for drugs with injections, and for therapeutic monitoring. Most of the studies reported similar characteristics between treatment groups at baseline. Only two studies noted differences in gender proportions at baseline between treatment groups, but significance was not tested.

Charakteristik der eingeschlossenen Studien (siehe Anhang 2)

Hb1AC

Table 2 Relative effect sizes for mean change in HbA_{1c}

Regimen	Change in HbA _{1c} from baseline (%)			
	Random effects model		Fixed effect model	
	All vs. placebo Mean (95% CrI)	Exenatide QW vs. all Mean (95% CrI)	All vs. Placebo Mean (95% CrI)	Exenatide QW vs. all Mean (95% CrI)
Placebo	N/A	-1.09 (-1.65, -0.53)*	N/A	-1.19 (-1.52, -0.85)*
Dulaglutide 1.5 mg QW	-1.09 (-1.75, -0.43)*	0.00 (-0.72, 0.72)	-1.19 (-1.50, -0.87)*	0.00 (-0.33, 0.33)
Liraglutide 1.8 mg QD	-1.03 (-1.55, -0.51)*	-0.06 (-0.65, 0.54)	-1.13 (-1.41, -0.84)*	-0.06 (-0.36, 0.24)
Exenatide 10 µg BID	-0.75 (-1.11, -0.43)*	-0.34 (-0.95, 0.31)	-0.79 (-0.98, -0.61)*	-0.39 (-0.73, -0.06)*
Liraglutide 1.2 mg QD	-0.71 (-1.16, -0.26)*	-0.38 (-0.92, 0.16)	-0.81 (-1.07, -0.55)*	-0.38 (-0.66, -0.10)*
Albiglutide 30 mg QW	-0.69 (-1.11, -0.28)*	-0.39 (-1.00, 0.20)	-0.79 (-1.04, -0.55)*	-0.39 (-0.69, -0.10)*
Lixisenatide 20 µg QD	-0.50 (-0.75, -0.25)*	-0.59 (-1.15, -0.03)*	-0.62 (-0.81, -0.42)*	-0.57 (-0.89, -0.25)*
Exenatide 5 µg BID	-0.42 (-0.87, 0.00)*	-0.66 (-1.35, 0.05)	-0.40 (-0.65, -0.15)*	-0.79 (-1.20, -0.37)*
Exenatide 2 mg QW	-1.09 (-1.65, -0.53)*	N/A	-1.19 (-1.52, -0.85)*	N/A

BID twice daily, *CrI* credible interval, *HbA_{1c}* glycated hemoglobin, *N/A* not applicable, *QD* once daily, *QW* once weekly
* Statistically significant difference

All regimens performed significantly better than placebo at reducing HbA_{1c} levels; point estimates varied from -0.42% for exenatide 5 µg BID to -1.09% for exenatide QW and dulaglutide 1.5 mg QW. For the comparisons of exenatide QW against other active agents for the HbA_{1c} endpoint, exenatide QW was significantly better than lixisenatide 20 µg QD (mean -0.59%, 95% CrI -1.15, -0.03). The remaining comparisons of exenatide QW to the other GLP-1 RAs were not statistically different for HbA_{1c} change.

HbA_{1c} ≤ 7 %

Table 3 Relative effect sizes for odds of achieving glyceimic target

Regimen	Odds of achieving glyceimic target ($\leq 7\%$)			
	Random effects model		Fixed effect model	
	All vs. placebo Odds ratio (95% CrI)	Exenatide QW vs. all Odds ratio (95% CrI)	All vs. placebo Odds ratio (95% CrI)	Exenatide QW vs. all Odds ratio (95% CrI)
Placebo	N/A	7.92 (0.76, 85.71)	N/A	7.68 (3.86, 15.44)*
Dulaglutide 1.5 mg QW	10.55 (0.68, 174.34)	0.75 (0.06, 9.88)	9.96 (4.80, 20.74)*	0.77 (0.39, 1.53)
Liraglutide 1.8 mg QD	10.38 (1.06, 108.20)*	0.76 (0.10, 6.02)	9.82 (5.17, 18.65)*	0.78 (0.44, 1.41)
Liraglutide 1.2 mg QD	5.76 (0.70, 49.75)	1.38 (0.21, 8.95)	5.48 (3.03, 9.94)*	1.40 (0.83, 2.38)
Exenatide 10 µg BID	3.75 (1.19, 13.71)*	2.11 (0.17, 23.71)	3.27 (2.28, 4.74)*	2.35 (1.17, 4.73)*
Lixisenatide 20 µg QD	2.91 (1.12, 7.83)*	2.72 (0.31, 23.43)	2.82 (2.14, 3.74)*	2.72 (1.44, 5.16)*
Exenatide 5 µg BID	2.45 (0.57, 12.07)	3.23 (0.21, 46.76)	2.16 (1.19, 3.89)*	3.56 (1.50, 8.50)*
Exenatide 2 mg QW	7.92 (0.76, 85.71)	N/A	7.68 (3.86, 15.44)*	N/A

BID twice daily, *CrI* credible interval, *N/A* not applicable, *QD* once daily, *QW* once weekly
* Statistically significant difference

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The overall quality of the included trials in the network was good. The generation of the randomization sequence and concealment of blinding was adequate, when reported; however, this was not always described by authors. Eight studies were open-label, as this design is often used for drugs with injections, and for therapeutic monitoring.

the results of this study suggest that exenatide QW has a similar effectiveness and tolerability profile compared to other members of its class, for the treatment of adults with T2DM inadequately controlled on metformin monotherapy, with some evidence of improved HbA1c control over lixisenatide, and, though not significant, trends toward improvement in SBP and reduced risk of nausea against all non-exenatide GLP-1 RAs.

Overall, the GLP-1 RA class is effective in controlling hyperglycemia and well-tolerated in patients with T2DM. The results of this NMA demonstrated that, exenatide QW has similar effectiveness and tolerability compared to other GLP-1 RAs, for the treatment of T2DM in adults inadequately controlled on metformin alone. The scientific rigor of the conduct of the SLR and NMA utilized in this study provides confidence in the robustness of the results.

5. Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med)

Several methodological differences among the trials including incorporation of double-blinded design and titration schedules.

The sparse network of evidence informing the analyses led to considerable uncertainty around estimates of between-study variance for all endpoints under the RE models (14 trials informing 16 comparisons).

Keine Angaben zur Baseline-Charakteristik der eingeschlossenen Studienpopulation

**Liu XY et al.,
2015 [106].
Efficacy and**

1. Fragestellung
We performed this meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to assess the mid long-term efficacy and safety of SGLT2

<p>safety of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years</p>	<p>inhibitors compared to placebos or oral antidiabetic drugs (OADs) in adult patients with T2DM.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: inadequately controlled T2DM patients (RCTs that lasted for less than 52 weeks)</p> <p>Intervention: SGLT2 inhibitors</p> <p>Komparator: Placebo or OADs</p> <p>Endpunkt: efficacy and safety</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Dezember 2014 (in Pubmed, Embase, and Cochrane Library)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 RCTs (n=k.A.)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Modified Jadad Score Scale (The quality scores ranged from 0 to 7 points, with a low-quality study receiving a score of 3 points or less and a high-quality study receiving a score of 4 points or more.)</p> <p>Heterogenität: Statistical heterogeneity was assessed using the I2 statistic, with I2 values $\geq 50\%$ representing moderate heterogeneity, which justified the use of a random effects model.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • The general quality of the included trials according to the Modified Jadad Scale was good with an average score of 6/7 (range from 5 to 7). • Of the included studies, SGLT2 inhibitors were compared with placebos (8 trials), sulfonylureas (3 trials) and sitagliptin (2 trials). • The participants in 6 trials received metformin as the only background antidiabetic therapy, and in the remaining 7 studies, the participants were on background treatment with metformin plus sulfonylurea (2 trials), insulin and/or combined with OADs (5 trials). <p>(1) Glycemic efficacy</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 RCTs (10,852 patients) evaluated the mid long-term glycemic efficacy of SGLT2 inhibitors, of which 10 RCTs with adequate data were included in this meta-analysis • Six RCTs compared SGLT2 inhibitors with placebos, which suggested a superiority of the SGLT2 inhibitors in reducing HbA1c levels (for 1 year result, WMD: -0.4916%; 95% CI: -0.573 to -0.410; I2 = 39.9%; for 2 years result, WMD: -0.503%; 95% CI: -0.742 to -0.265; I² = 70.7%) • The presence of moderate heterogeneity among the studies justified the use of a random effects model. Similarly, compared to OADs, SGLT2- inhibitors resulted in a favorable glucose-lowering effect (for 1 year result, WMD: -0.121%; 95% CI: -0.150 to

	<p>-0.093; I² = 94.1%; for 2 years result, WMD: -0.127%; 95% CI: -0.201 to -0.053; I² = 0.0%) (Fig. 2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • FPG was also compared as another primary outcome measure of glycemic efficacy. Compared to a placebo, SGLT2 inhibitors reduced the FPG (for 1 year result, WMD: -0.809; 95% CI: -0.858 to -0.761; I² = 56.4%; for 2 years result, WMD: -0.764; 95% CI: -1.026 to -0.501; I² = 39.4%). • Similarly, SGLT2 inhibitors had a favorable effect compared to OADs (for 1 year result, WMD: -0.808; 95% CI: -1.200 to -0.417; I² = 95.8%; for 2 years result, WMD: -0.589; 95% CI: -0.817 to -0.361; I² = 48.4%) <p>(2) Body weight</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eight trials with data of the absolute change from baseline were included in the meta-analysis. • Compared to placebos, SGLT2 inhibitors resulted in a reduction of body weight (for 1 year result, WMD: -2.477; 95% CI: -2.568 to -2.385; I² = 0.0%; for 2 years result, WMD: -2.990; 95% CI: -3.642 to -2.337; I² = 0.0%). The losing weight effect was also found in SGLT2 inhibitors when comparing with OADs (for 1 year result, WMD: -3.947; 95% CI: -5.712 to -2.183; I² = 100.0%; for 2 years result, WMD: -5.100; 95% CI: -5.773 to -4.427)
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • In conclusion, SGLT2 inhibitors showed a mid long-term favorable effect combating hyperglycemia in uncontrolled T2DM. Additionally, the beneficial effects of SGLT2 inhibitors beyond glycemic control, such as reducing body weight and lowering blood pressure, make these inhibitors promising drugs. • In most studies, post-rescue data were excluded, and missing data were imputed using a lastobservation-carried-forward (LOCF) method, which can lead to inflated results favoring the study drugs; for patients who received glycemic rescue therapy, the last post-baseline value obtained prior to the initiation of rescue therapy was used for the analysis. Second, most of the trials received industry funding, which introduced further bias into the results <p>5. <i>Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med)</i> <i>bias was found because of the high discontinuation rate or the use of an inappropriate imputation method to handle missing data only 5 trials with adequate data involving comparisons with sulfonylureas and sitagliptin were included in this meta analysis.</i></p>
<p>Mearns ES et al., 2015 [107]. Efficacy and safety of</p>	<p>1. Fragestellung we performed a network meta-analysis (NMA) to assess the comparative efficacy and safety of third-line adjunctive AHAs in people with Type 2 diabetes not adequately controlled on a stable, optimized</p>

antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis

combination of metformin and SU.

2. Methodik

Population: adult subjects with Type 2 diabetes (include only who showed inadequate response [defined as a having an HbA1c concentration > 53 mmol/mol (7%)] to stable, optimum metformin and SU combination therapy at randomization (at least 3 weeks)

Intervention: non-insulin and longacting, once-daily basal insulin agents (as a single or combination therapy)

Komparator: placebo/control (in addition to metformin and an SU

Endpunkt: HbA1c (p.E.); body weight, systolic blood pressure (SBP), proportion of participants experiencing confirmed hypoglycaemia, urinary tract infections (UTIs) and genital tract infections (GTIs) (s.E.)

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Mai 2014 (in Medline & Cochrane CENTRAL bibliographic databases)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 (n=k.A.)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias tool

Heterogenität: A random-effects model assuming common heterogeneity across all comparisons was implemented. We assessed inconsistency in our network metaanalysis using a 'loop-specific' approach

3. Ergebnisdarstellung

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcomes assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Moses 2014	?	?	+	?	+	-	-
Lukashevich 2014	?	?	?	?	+	-	+
NCT01392677	?	?	+	?	+	-	-
NCT01076075	?	?	?	?	+	+	-
Liu 2013	?	+	-	?	?	+	-
Haring 2013	?	+	?	?	+	+	+
Wilding 2013	+	+	+	+	+	+	-
Scherthaner 2013	+	+	+	+	-	+	-
Owens 2011	?	?	?	?	+	+	-
Kadoglou 2010	+	+	-	?	-	-	+
Russell-Jones 2009	?	+	-	+	-	+	-
Charpentier 2009	?	?	?	?	-	-	+
Kadoglou 2008	?	?	-	?	?	-	+
Hermansen 2007	?	+	?	?	+	-	-
Triplitt 2006	?	?	-	?	?	+	?
Rosenstock 2006	?	?	-	?	+	+	-
Heine 2005	?	+	-	?	-	-	+
Kendall 2005	?	?	?	?	-	-	+
Dailey 2004	?	?	?	?	-	+	-
Lam 1998	?	?	?	?	-	-	+

Supplemental Figure 1. Risk of Bias Assessment of Randomized Controlled Trials
Legend: +=low risk of bias,?=unclear risk of bias,-=high risk of bias

- All AHAs assessed in the NMA significantly lowered HbA1c from baseline but by different magnitudes [ranging from 7 mmol/mol (0.6%) for acarbose and linagliptin to 13 mmol/mol (1.20%) for liraglutide] when compared with placebo/control.
- Canagliflozin, GLP-1 analogues, insulin glargine and TZDs all reduced HbA1c by ~11 mmol/mol (1%) [11–13 mmol/mol (0.98–

1.2%]); whereas acarbose, dapagliflozin, empagliflozin and DPP-4 inhibitors reduced HbA1c by 7–8 mmol/mol (0.60–0.76%) when compared with placebo/control.

- When comparing active drugs, liraglutide, insulin glargine and TZDs significantly reduced HbA1c compared with empagliflozin and DPP-4 inhibitors (with the exception of vildagliptin; Fig. S2).
- Among the SGLT2 inhibitors, canagliflozin was the only therapy for which statistically significant reductions in HbA1c were observed when compared with other active therapies, while dapagliflozin was inferior to liraglutide and rosiglitazone.

ACA	0.47 (-1.47, 2.41)	1.11 (-1.06, 3.28)	0.92 (-1.15, 2.99)	1.09 (-1.57, 3.85)	-2.98 (5.34, -0.62)	-1.29 (3.35, 0.78)	0.42 (-1.85, 2.89)	-4.58 (6.55, -2.62)	-0.96 (2.52, 0.6)	-3.39 (6.18, -0.59)	-1.76 (3.87, 0.35)	-2.44 (4.34, -0.55)
-0.47 (-2.41, 1.47)	CANA	0.64 (-1.25, 2.53)	0.45 (-1.34, 2.24)	0.62 (-1.93, 3.17)	-3.45 (5.56, -1.34)	-1.76 (3.54, 0.02)	-0.05 (-2.06, 1.96)	-5.06 (6.54, -3.57)	-1.43 (2.58, -0.28)	-3.86 (6.45, -1.27)	-2.23 (4.06, -0.4)	-2.91 (4.06, -1.77)
-1.11 (3.28, 1.06)	-0.64 (-2.53, 1.25)	DAPA	-0.19 (-2.22, 1.84)	-0.02 (-2.75, 2.71)	-4.09 (6.44, -1.77)	-2.4 (4.43, -0.37)	-0.69 (-2.92, 1.54)	-5.69 (7.61, -3.78)	-2.07 (3.57, -0.57)	-4.5 (7.26, -1.74)	-2.87 (4.93, -0.81)	-3.55 (5.4, -1.71)
-0.92 (-2.99, 1.15)	-0.45 (-2.24, 1.34)	0.19 (-1.84, 2.22)	EMPA	0.17 (-2.49, 2.83)	-3.9 (6.13, -1.67)	-2.21 (4.44, -0.28)	-0.5 (-2.64, 1.64)	-5.5 (7.32, -3.69)	-1.88 (3.35, -0.51)	-4.31 (7.0, -1.62)	-2.68 (4.65, 0.71)	-3.36 (5.1, -1.03)
-1.09 (-3.85, 1.67)	-0.62 (-3.17, 1.93)	0.02 (-2.71, 2.75)	-0.17 (-2.83, 2.49)	EXEN	-4.07 (5.51, -2.63)	-2.38 (5.03, 0.27)	-0.67 (-2.87, 1.53)	-5.67 (8.25, -3.1)	-2.05 (4.33, 0.23)	-4.48 (6.56, -2.4)	-2.85 (5.53, -0.17)	-3.53 (6.05, -1.02)
2.98 (0.62, 5.34)	3.45 (1.34, 5.56)	4.09 (1.77, 6.41)	3.9 (1.67, 6.13)	4.07 (2.63, 5.51)	GLAR	1.69 (-0.54, 3.92)	3.4 (1.74, 5.06)	-1.6 (-3.72, 0.52)	2.02 (0.26, 3.78)	-0.41 (-1.91, 1.09)	1.22 (-1.04, 3.48)	0.54 (-1.53, 2.6)
1.29 (-0.78, 3.36)	1.76 (-0.02, 3.54)	2.4 (0.37, 4.43)	2.21 (0.28, 4.14)	2.38 (-0.37, 5.03)	-1.69 (3.92, 0.54)	LINA	1.71 (-0.43, 3.85)	-3.29 (5.1, -1.48)	0.33 (-1.03, 1.69)	-2.1 (-4.79, 0.59)	-0.47 (-2.43, 1.49)	-1.15 (-2.89, 0.58)
-0.42 (-3.69, 1.85)	0.05 (-1.95, 2.06)	0.69 (-1.54, 2.92)	0.5 (-1.64, 2.64)	0.67 (-1.53, 2.87)	-3.4 (5.06, -1.74)	-1.71 (3.85, 0.43)	LIRA	-5.0 (7.04, -2.97)	-1.38 (3.03, 0.27)	-3.81 (6.05, -1.57)	-2.18 (4.35, 0)	-2.86 (4.83, -0.89)
4.58 (2.62, 6.55)	5.06 (3.57, 6.54)	5.69 (3.78, 7.61)	5.5 (3.69, 7.32)	5.67 (3.1, 8.25)	1.6 (-0.52, 3.73)	3.29 (1.49, 5.1)	5.0 (2.97, 7.04)	PIO	3.62 (2.43, 4.82)	1.2 (-1.41, 3.8)	2.82 (0.97, 4.68)	2.14 (0.92, 3.36)
0.96 (-0.6, 2.52)	1.43 (0.28, 2.58)	2.07 (0.57, 3.57)	1.88 (0.51, 3.25)	2.05 (-0.23, 4.33)	-2.02 (3.78, -0.26)	-0.33 (-1.69, 1.03)	1.38 (-0.27, 3.03)	-3.62 (4.82, -2.43)	PLC	-2.43 (-4.74, -0.11)	-0.8 (-2.22, 0.62)	-1.48 (-2.56, -0.41)
3.39 (0.59, 6.18)	3.86 (1.27, 6.45)	4.5 (1.74, 7.26)	4.31 (1.62, 7.0)	4.48 (2.4, 6.56)	0.41 (-1.09, 1.91)	2.1 (-0.59, 4.79)	3.81 (1.57, 6.05)	-1.2 (-3.8, 1.44)	2.43 (0.11, 4.74)	ROSI	1.63 (-1.09, 4.34)	0.94 (-1.61, 3.5)
1.76 (-0.35, 3.87)	2.23 (0.4, 4.06)	2.87 (0.84, 4.93)	2.68 (0.71, 4.65)	2.85 (0.37, 5.53)	-1.22 (3.48, 1.04)	0.47 (-1.49, 2.43)	2.18 (0.436)	-2.82 (4.68, -0.97)	0.8 (-0.62, 2.22)	-1.63 (-4.34, 1.09)	SAXA	-0.68 (2.45, 1.09)
2.44 (0.55, 4.34)	2.91 (1.77, 4.06)	3.55 (1.71, 5.4)	3.36 (1.63, 5.1)	3.53 (1.02, 6.05)	-0.54 (-2.6, 1.53)	1.15 (-0.98, 2.89)	2.86 (0.89, 4.83)	-2.14 (3.36, -0.92)	1.48 (-0.41, 2.56)	-0.94 (3.5, 1.61)	0.68 (-1.09, 2.46)	SITA

Supplemental Figure 3. Network Meta-Analysis Results of the Effect of Antihyperglycemic Agents on Change in Body Weight From Baseline

Therapies are reported in alphabetical order. Results are reported in WMD, kg (95% CI). Results for changes in weight on the top portion of the matrix represent changes in the row-defining treatment vs. those in the column-defining treatment (referent). For changes in weight, negative values favor the first agent in alphabetical order. Statistically significant results are bolded. The results on the upper portion of the matrix represent the reciprocal of the bottom portion.

ACA=acarbose; CANA=canagliflozin; DAPA=dapagliflozin; EMPA=empagliflozin; EXEN=exenatide; GLAR=glargine; LINA=linagliptin; LIRA=liraglutide; PIO=pioglitazone; PLC=placebo; ROSI=rosiglitazone; SAXA=saxagliptin; SITA=sitagliptin

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In our NMA of 20 RCTs conducted from the earliest date up to May 2014, we found all AHAs significantly reduced HbA1c as compared with placebo/control when added to metformin and SU therapy.

5. Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med)

	<p><i>Secondly, many AHAs were only compared in one or two trials and certain endpoints were sparsely reported (UTI and GTI), which makes it difficult to draw concrete conclusions (potential for type 2 error). At the same time, we either directly and/or indirectly compared 13 AHAs plus placebo/control on six different endpoints; thus there is the possibility of erred conclusions of statistical differences between therapies (type 1 error) because of multiple hypothesis testing. Thirdly, most trials only followed patients for 24 weeks, which is not sufficient to assess the long-term urability of medications. Next, we saw little evidence of incoherence in our network (as evidenced by finding only two out of 36 possible direct vs. indirect evidence comparisons statistically significant). While, we cannot entirely exclude the presence of incoherence in our network, the two statistically significant findings stemming from 36 statistical tests are consistent with what would be expected due to chance (the probability of observing one significant result just due to chance in our analysis = $1 - (1 - 0.05)^{36}$ or 84%).</i></p>
<p>Mearns ES et al., 2015 [108]. Comparative Efficacy and Safety of Antidiabetic Drug Regimens Added to Metformin Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis</p>	<p>Fragestellung We performed a NMA (Network meta-analysis) to assess the comparative efficacy and safety of adjunctive antidiabetic medication therapies in patients with Type 2 DM not adequately controlled on stable and optimized metformin monotherapy.</p> <hr/> <p>Methodik Population: adults (18 years) with Type 2 DM; only patients who showed inadequate response to stable, optimized metformin monotherapy at randomization Intervention/ Komparator: non-insulin and long-acting, once-daily basal insulin agents (as a single or combination adjunctive therapy) to another antidiabetic therapy or placebo (in addition to metformin) Endpunkt: Change in HbA1c; Body Weight; Urinary (UTI) and Genital Tract Infection (GTI); Systolic Blood Pressure; Confirmed Hypoglycemia Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Mai 2014; Datenbanken: MEDLINE and Cochrane CENTRAL Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 62 RCTs (n = 32,185 participants) Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien</p>

Figure S2. Risk of Bias Assessment of Randomized Controlled Trials

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcomes assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Defronzo 2014	?	?	?	?	+	+	-
Bolli 2014	?	?	+	?	?	+	+
Derosa 2014	+	+	+	?	-	-	?
Haring 2014	+	+	?	?	+	+	+
Nauck 2014	?	?	+	?	+	-	-
Ridderstrale 2014	+	+	+	?	-	+	+
White 2014	+	+	+	?	+	+	-
Charbonnel 2013	+	+	-	?	?	+	+
Chawla 2013	+	?	?	?	-	-	-
Cefalu 2013	+	+	+	+	+	+	-
Derosa 2013	+	+	+	?	?	+	+
Lavalle-Gonzalez 2013	+	+	+	+	+	+	-
Rosenstock 2013	+	+	+	?	+	+	-
Rosenstock 2013b	?	+	-	?	+	+	+
Aschner 2012	+	+	-	?	?	+	-
Bergental 2012	+	+	?	+	-	-	+
DeFronzo 2012	?	?	+	?	-	-	-
Derosa 2012	?	+	+	?	+	+	+
Derosa 2012b	?	+	+	?	+	-	+
Gallwitz 2012	+	+	-	?	-	+	?
Gallwitz 2012b	+	+	+	+	-	+	-
Ljunggren 2012	+	+	+	+	+	+	+
Pan 2012	?	?	?	?	+	+	-
Rizzo 2012	?	?	-	+	+	-	-
Rosenstock 2012	?	?	?	?	+	+	+
Ross 2012	+	+	+	+	+	+	+
Arechavaleta 2011	+	+	+	?	+	+	+
Nauck 2011	+	+	+	?	-	+	-
Pfutzner 2011	?	?	?	?	+	+	+
Taskinen 2011	?	?	?	?	+	+	+
Wang 2011	+	-	-	?	?	-	-
Yang 2011	+	?	+	?	+	+	-
Bailey 2010	+	+	+	+	+	+	-
Filozof 2010	?	?	+	?	+	-	-
Goke 2010	+	+	+	?	-	+	-
Pratley 2010	+	+	-	+	-	+	+
Rigby 2010	?	?	-	?	-	-	-
Scheen 2010	?	?	+	?	+	+	-
DeFronzo 2009	+	+	+	?	-	+	-
Ferrannini 2009	?	?	+	?	-	+	-
Goodman 2009	?	?	?	?	+	+	+
Nauck 2009	+	+	?	?	-	+	+
Nauck 2009b	+	+	+	?	-	+	+
Hamann 2008	+	+	+	?	-	+	+
Khanolkar 2008	?	?	-	?	+	-	-
Raz 2008	+	?	?	?	+	+	-
Scott 2008	?	?	?	?	+	+	-
Bosi 2007	?	?	?	?	+	+	-
Nauck 2007	?	?	?	?	+	+	-
Ristic 2006	+	+	+	?	+	+	-
DeFronzo 2005	?	?	+	?	+	+	+
Feinglos 2005	?	?	?	?	+	+	+
Matthews 2005	?	?	+	?	+	+	+
Ahren 2004	?	?	?	?	+	+	+
Gomez-Perez 2002	?	?	?	?	-	+	-
Marre 2002	+	+	+	?	+	+	-
Charpentier 2001	+	+	+	?	+	+	-
Van 2001	+	?	+	?	-	+	+
Halimi 2000	?	?	?	?	+	-	-
Fonseca 2000	+	?	+	+	+	+	-
Moses 1999	?	?	?	?	+	+	+
Rosenstock 1998	?	?	?	?	-	+	+

The overall quality of RCTs was rated as good to unclear with the majority of studies having few domains with a high risk of bias

Change in HbA1c

SGLT2 Inhibitors

- Similar effects on reducing HbA1c when compared to placebo (ranging from 0.48% for dapagliflozin to 0.72% for canagliflozin).
- Compared to the other active single agents, canagliflozin was associated with statistically significant reductions in HbA1c compared with dapagliflozin, nateglinide and saxagliptin; and

empagliflozin was significantly more efficacious compared to dapagliflozin and saxagliptin.

- Dapagliflozin was inferior in reducing HbA1c when compared to 11 (50%) of the other active single agents
- all SGLT-2 inhibitors were found to be clinically sig. superior to placebo (lower bound of the 95%CI depicted an HbA1c reduction greater than 0.3%)
- none of the SGLT2 inhibitors were clinically superior in reducing HbA1c to any other active agents analyzed.

Combination Agents.

- Combination agents were associated with significant reductions in HbA1c when compared to placebo (alogliptin/pioglitazone: 1.24, 95% CI: 1.02–1.45%; empagliflozin/linagliptin: 1.13%, 95% CI: 0.92–1.34%).
- Alogliptin/pioglitazone significantly reduced HbA1c when compared to all other therapies except for insulin glargine, glibenclamide and repaglinide;
- Empagliflozin/linagliptin was more efficacious when compared to all other active single agents except for insulin glargine, glibenclamide, repaglinide and acarbose.
- In terms of clinical superiority (lower bound of the 95%CI depicted an HbA1c reduction greater than 0.3%) alogliptin/pioglitazone and empagliflozin/linagliptin were clinically superior to 52% and 24% of the other antidiabetic medications analyzed, respectively. Alogliptin/pioglitazone was clinically superior to all DPP-4 inhibitors, colesevelam, dapagliflozin, glipizide, lixisenatide, miglitol, nataglinide, empagliflozin and pioglitazone.
- Empagliflozin/linagliptin was clinically superior to canagliflozin, dapagliflozin, glipizide, miglitol, nateglinide and saxagliptin.

All Other Agents

- All antidiabetic agents were associated with statistically significant reductions in HbA1c relative to placebo, ranging from 0.43% for miglitol to 1.29% for glibenclamide
- Exenatide showed significant reductions in HbA1c when compared to the DPP-4 inhibitors, lixisenatide, miglitol, nateglinide, glipizide and dapagliflozin.

Body Weight

SGLT2 Inhibitors

- All SGLT2 inhibitors were associated with significant weight loss when compared to placebo (range: 2.08–2.17 kg)
- SGLT2 inhibitors were associated with statistically greater weight loss compared to all other agents analyzed except GLP-1 analogs, empagliflozin/ linagliptin and miglitol.

Combination Agents

- empagliflozin/linagliptin was associated with significant weight loss compared to all other agents except SGLT-2 inhibitors, and GLP-1 analogs.
- In terms of clinically superior weight gain, (lower bound of the 95%CI depicted a decrease in weight less than 2.3 kg), alogliptin/pioglitazone was associated with clinically superior weight gain compared to SGLT2 inhibitors, empagliflozin/linagliptin, GLP-1 analogs, and miglitol (range: 3.54–4.65 kg).

All Other Agents

- GLP-1 analogs and miglitol were associated with significant weight loss (range: 1.15–2.26 kg) but there was no weight change with acarbose, any DPP-4 inhibitor, colesevelam and nateglinide when compared to placebo.
- When comparing active agents, GLP-1 analogs were associated with statistically greater weight loss when compared to all other agents except SGLT2 inhibitors and miglitol. While several agents exhibited statistically significant weight loss, no agent demonstrated clinically superior weight loss compared to placebo (lower bound of the 95%CI depicted a decrease in weight less than 2.3 kg).
- When comparing the clinical superiority of single active agents, TZDs were associated with clinically superior weight gain when compared to GLP-1 analogs (range: 3.22–4.41 kg).

Systolic Blood Pressure

SGLT2 Inhibitors

- All SGLT2 inhibitors were associated with a decrease in SBP compared with placebo in the NMA (range: 4.14–5.14 mmHg). When comparing active agents, SGLT2 inhibitors significantly reduced SBP when compared to the SUs (glimepiride, glipizide) (range: 4.4–5.64 mmHg), and saxagliptin and sitagliptin (range: 2.26–5.79 mmHg)
- No SGLT2 inhibitor showed clinical superiority (lower bound of the 95%CI depicted a decrease in SBP less than 5 mmHg) compared to placebo or another active agent.

Combination Agents

- Empagliflozin/linagliptin was associated with a decrease in SBP when compared with placebo in the NMA (5.43 mmHg, 95% CI: 2.47–8.39 mmHg). In head to head comparisons, empagliflozin/linagliptin significantly reduced SBP when compared to SUs, linagliptin, saxagliptin and sitagliptin; however, it did not show clinical superiority compared to any other active agents. There were no data to evaluate alogliptin/pioglitazone for this endpoint.

All Other Agents

- Liraglutide (3.04 mmHg, 95% CI: 1.03–5.05 mmHg) and sitagliptin (1.88 mmHg, 95% CI: 0.38–3.38 mmHg) were associated with a decrease in SBP compared with placebo. No medication showed clinical superiority (lower bound of the 95% CIs depicted a decrease in SBP less than 5 mmHg) compared to placebo or another active agent; however, there were no data to evaluate 12 (48%) of the agents for this endpoint.

Confirmed Hypoglycemia

SGLT2 Inhibitors

- Upon NMA, the SGLT2 inhibitors were not associated with an increased risk of confirmed hypoglycemia compared with placebo. In the active drug comparisons, insulin glargine, nateglinide and all SUs were associated with significantly higher rates of confirmed hypoglycemia compared to any SGLT2 inhibitor (RR range, 4.14–22.93).

Combination Agents

- Empagliflozin/linagliptin was not associated with increased risk of hypoglycemia compared with placebo in the NMA (0.38, 95% CI: 0.06–2.34). In the active drug comparisons, insulin glargine, nateglinide, both meglitinides and all SUs were associated with significantly higher rates of confirmed hypoglycemia compared to empagliflozin/linagliptin (RR range, 10.54–49.88). There were no data to evaluate alogliptin/pioglitazone for this endpoint.

All Other Agents

- All GLP-1 analogs, DPP-4 inhibitors, TZDs, repaglinide and acarbose were not associated with an increased risk of confirmed hypoglycemia compared with placebo.
- In the active drug comparisons, insulin glargine and all SUs were associated with significantly higher rates of confirmed hypoglycemia compared to any SGLT2 or DPP-4 inhibitor (RR range, 4.32–71.29). There were no data to evaluate glibenclamide, colesevelam and miglitol for this endpoint.

Urinary and Genital Tract Infection

6. NMA suggested canagliflozin and empagliflozin were associated with an increased risk of GTI when compared with placebo; with dapagliflozin (RR 2.16, 95% CI 0.97–4.82) trending towards an increased risk versus placebo. However, only 10 identified RCTs evaluating 8 of 25 agents reported GTI data

Anmerkungen/Fazit der Autoren

- Our HbA1c results showed both statistical differences and clinical superiority between antidiabetic therapies.
- All therapies significantly reduced HbA1c, but to differing degrees when compared to placebo. Combination therapies

	<p>(empagliflozin/linagliptin and alogliptin/pioglitazone) and insulin glargine were statistically and clinically superior in reducing HbA1c compared to a majority of other antidiabetic agents.</p> <ul style="list-style-type: none"> • As a class, the SGLT2 inhibitors were similar in efficacy to other non-insulin monotherapies recommended by the ADA as add-ons to metformin, which warrants an update to clinical practice guidelines to include them as a treatment option. • The newest class of antidiabetic agents, the SGLT2 inhibitors, was found to provide similar HbA1c efficacy to other non-insulin monotherapies (albeit not oral combination therapies) with the added benefits of weight loss, reduced SBP and a low risk of hypoglycemia; but at a cost of an increased risk of GTI. • Combination therapies resulted in some of the largest reductions in HbA1c and may be appropriate for patients requiring profound (>1%) HbA1c reductions after failing optimized metformin.
<p>Saulsberry WJ et al., 2015 [117]. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes</p>	<p>1. Fragestellung Therefore, we performed a network meta-analysis (NMA) of antidiabetic agents when used as third-line therapy in patients with T2D not adequately controlled on stable and optimised metformin and TZD combination therapy</p> <hr/> <p>2. Methodik Population: Patients with TD2 (who showed inadequate response to stable, optimised metformin and TZD combination therapy at randomization) → treated patients mind. 12 weeks aber nicht mehr als 52 Wochen nach Randomisierung. Intervention: antidiabetic drug (including non-insulin drugs and long-acting, once-daily basal insulin) Komparator: antidiabetic drug or placebo/control Endpunkt: HbA1c, body weight, systolic blood pressure (SBP), number of patients experiencing confirmed hypoglycaemia (confirmed by finger stick), urinary tract infections (UTIs) and genital tract infections (GTIs). Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Januar 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 RCTs (n= 5.353) Qualitätsbewertung der Studien: Collaboration risk of bias tool Heterogenität: The likelihood of statistical heterogeneity in traditional meta-analyses was assessed using the I² statistic (I² > 50% considered representative of important statistical heterogeneity). We implemented a random-effects model assuming common heterogeneity across all comparisons.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

Qualität der eingeschlossenen Studien

- Of the 11 RCTs included, none proved to have a low risk of bias for all seven domains
- Four studies demonstrated uncertainty regarding random sequence generation (12–15) and two studies were unclear in methods of allocation concealment (15,16). One study was open-label (13) and one did not specify the manner of blinding participants and personnel (17).
- A majority of the studies were judged to be unclear regarding blinding of outcomes assessment (12,14–20) as only three studies confirmed low risk of bias for this domain (13,21,22).
- Four studies were judged to have a high risk of bias concerning incomplete outcome data (13,15,20,21) and two studies were determined to selectively report data (16,19) while the remaining five studies were determined to have low risk of bias for these two domains (12,14,17,18,22).

Ergebnisse

- All antidiabetic agents were associated with statistically significant reductions in HbA1c (range, 0.55– 1.17%) compared with placebo
- When comparing active agents, glibenclamide was associated with statistically significant reductions in HbA1c compared with all other active agents except dulaglutide, glimepiride and liraglutide
- Glimepiride was associated with statistically significant reductions in HbA1c compared with empagliflozin and exenatide
- Dulaglutide and liraglutide were each associated with statistically significant reductions in HbA1c compared with exenatide, linagliptin, canagliflozin and empagliflozin; while tasoglutide was associated with significant reductions in HbA1c compared with empagliflozin and exenatide
- Of the 10 active therapies evaluated in the network for HbA1c reduction, the therapies which did not significantly reduce HbA1c in comparison to any other active therapy were sitagliptin, linagliptin, exenatide, canagliflozin and empagliflozin

CANA	0.27 (0.09,0.51)	-0.15 (-0.40,-0.1)	-0.12 (-0.36,0.12)	0.47 (0.23,0.72)	0.28 (0,0.56)	-0.13 (-0.52,0.26)	0.3 (0.02,0.59)	-0.7 (-0.00,-0.51)	0.07 (-0.17,0.3)	0.17 (-0.09,0.42)
-0.27 (-0.51,0.03)	DULA	-0.42 (-0.66,-0.18)	-0.39 (-0.53,-0.26)	0.2 (0.04,0.43)	0.01 (-0.26,0.28)	-0.4 (-0.79,-0.01)	0.03 (-0.36,0.31)	-0.97 (-1.13,-0.82)	-0.2 (-0.43,0.02)	-0.1 (-0.3,0.09)
0.15 (-0.1,0.4)	0.42 (0.18,0.66)	EMPA	0.03 (-0.21,0.27)	0.62 (0.38,0.86)	0.43 (0.15,0.71)	0.02 (-0.37,0.41)	0.45 (0.16,0.74)	-0.55 (-0.73,-0.37)	0.22 (-0.02,0.45)	0.34 (0.07,0.57)
0.12 (-0.12,0.36)	0.39 (0.26,0.53)	-0.03 (-0.27,0.21)	EXEN	0.59 (0.35,0.82)	0.4 (0.13,0.67)	-0.01 (-0.4,0.38)	0.42 (0.13,0.71)	-0.96 (-0.74,-0.41)	0.19 (-0.04,0.42)	0.29 (0.12,0.46)
-0.47 (-0.74,-0.21)	-0.3 (-0.43,0.04)	-0.61 (-0.86,-0.36)	-0.59 (-0.82,-0.35)	GLIB	-0.29 (-0.46,0.08)	-0.6 (-0.99,-0.21)	-0.27 (-0.46,0.14)	-1.27 (-1.33,-1.2)	-0.4 (-0.46,-0.34)	-0.3 (-0.54,-0.06)
-0.28 (-0.56,0)	-0.01 (-0.28,0.26)	-0.43 (-0.71,-0.15)	-0.4 (-0.67,-0.13)	0.19 (-0.06,0.46)	GLIM	-0.41 (-0.89,0)	0.02 (-0.3,0.31)	-0.88 (-1.2,-0.76)	-0.21 (-0.48,0.05)	-0.11 (-0.29,0.07)
0.43 (0.26,0.52)	0.4 (0.01,0.79)	-0.02 (-0.41,0.37)	0.01 (-0.38,0.4)	0.6 (0.21,0.99)	0.41 (0,0.82)	LINA	0.43 (0.01,0.85)	-0.57 (-0.92,-0.22)	0.2 (-0.19,0.58)	0.3 (-0.09,0.69)
-0.3 (-0.59,-0.01)	-0.03 (-0.31,0.26)	-0.45 (-0.74,-0.16)	-0.42 (-0.71,-0.13)	0.17 (-0.12,0.46)	-0.02 (-0.34,0.3)	-0.43 (-0.85,-0.01)	LIRA	-1 (-1.24,-0.76)	-0.23 (-0.51,0.05)	-0.13 (-0.42,0.16)
0.7 (0.57,0.88)	0.97 (0.81,1.13)	0.55 (0.37,0.73)	0.58 (0.41,0.74)	1.17 (1,1.33)	0.98 (0.76,1.2)	0.57 (0.22,0.92)	1 (0.76,1.24)	PLC	0.77 (0.61,0.92)	0.07 (0.71,0.44)
-0.67 (-0.3,0.17)	0.2 (-0.02,0.43)	-0.22 (-0.45,0.02)	-0.19 (-0.42,0.04)	0.4 (0.34,0.46)	0.21 (-0.05,0.48)	-0.2 (-0.58,0.19)	0.23 (-0.05,0.51)	-0.17 (-0.92,-0.62)	SITA	0.1 (-0.33,0.33)
-0.17 (-0.42,0.08)	0.1 (-0.09,0.3)	-0.37 (-0.57,-0.07)	-0.29 (-0.46,-0.12)	0.3 (0.06,0.56)	0.11 (-0.17,0.39)	-0.3 (-0.69,0.09)	0.13 (-0.16,0.42)	-0.07 (-1.04,-0.7)	-0.1 (-0.33,0.13)	TASPO

Figure 1 Effect of antidiabetic agents on change in A1c. Therapies are reported in alphabetical order. The values in the matrix represent the weighted mean difference and 95% confidence interval for the row-defining treatment vs. the column-defining treatment. Abbreviations: CANA=canagliflozin; DULA=dulaglutide; EMPA=empagliflozin; EXEN=exenatide; GLIB=glibenclamide; GLIM=glimepiride; LINA=linagliptin; LIRA=liaglutide; PLC=placebo; SITA=sitagliptin; TASPO=taspoglutide

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, the addition of a third agent to stable, optimised metformin plus a TZD in patients with inadequately controlled T2D can be beneficial in treating hyperglycaemia; however, agents reduced HbA1c to differing extents and have varying effects on BW, hypoglycaemia and systolic blood pressure. Therefore, patient-specific characteristics must be considered in selecting an appropriate agent, and patients should be closely monitored for both efficacy and safety.

Heterogeneity and publication bias within the traditional meta-analyses could not be assessed because there were no pair-wise comparisons in which more than two trials were identified. For each end-point analysed in the NMA, we observed minimal heterogeneity in the whole network, as well as no significant statistical inconsistency.

5. Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med)

A limitation of our NMA was the possibility of heterogeneity and inconsistency in the network. However, we used strict inclusion criteria to limit occurrence, and model diagnostics did not suggest either was of significant concern.

Hou L et al.,

1. Fragestellung:

<p>2015 [58]. Efficacy and safety of sitagliptin compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes showing inadequately controlled glycosylated hemoglobin with metformin monotherapy: A meta-analysis</p>	<p>A meta-analysis was conducted of the outcomes of all published RCTs comparing sitagliptin with sulfonylureas in the treatment of type 2 diabetes mellitus</p>																																																								
	<p>2. Methodik:</p> <p>Population: inclusion of patients with type 2 diabetes who had not been achieving their glycemic targets with metformin monotherapy</p> <p>Intervention/Komparator: combined metformin and sitagliptin therapy with combined metformin and sulfonylurea therapy in the treatment groups</p> <p>Endpunkt: Primary endpoint: mean change HbA1c Secondary endpoint: proportion of participants achieving <7% HbA1c body weight, and the occurrence of hypoglycemia</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): studies published in English between January 2000 and December 2012 or published in Chinese between January 1996 and December 2012; Datenbanken: The Medline, Embase, Cochrane Library, Chinese National Knowledge Infrastructure and Chinese Biomedical Literature databases.</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 6 RCTs (n=3,585)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool</p>																																																								
	<p>3. Ergebnisdarstellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Moderate to high quality studies included in meta-analysis <table border="1" data-bbox="454 1232 1268 1590"> <caption>Table II. Results of quality assessment of six randomized controlled trials.</caption> <thead> <tr> <th>First author, year (ref)</th> <th>Allocation concealment</th> <th>Blinding</th> <th>Randomization</th> <th>Percentage that completed the trial</th> <th>Intention-to-treat analysis</th> <th>Free of selective reporting</th> <th>Groups comparable at baseline</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nauck, 2007 (16)</td> <td>Yes</td> <td>Yes, double blind</td> <td>Computer-generated allocation schedule</td> <td>68</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td>Arechavaleta, 2011 (14)</td> <td>Yes</td> <td>Yes, double blind</td> <td>Computer-generated allocation schedule</td> <td>90</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td>Srivastava, 2012 (18)</td> <td>Unclear</td> <td>Unclear</td> <td>Computer-generated random number</td> <td>100</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td>Seck, 2010 (17)</td> <td>Yes</td> <td>Yes, double blind</td> <td>Computer-generated allocation schedule</td> <td>43</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td>Li, 2012 (20)</td> <td>Unclear</td> <td>Unclear</td> <td>Random number table</td> <td>100</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td>Koren, 2012 (19)</td> <td>No</td> <td>Open-label crossover trial</td> <td>Recruitment order</td> <td>85</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Mean change HbA1c</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference between the metformin plus sitagliptin and the metformin plus sulfonylurea groups <p><u>Body weight:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> metformin plus sitagliptin group was found to experience a significantly greater loss in body weight compared with the metformin plus sulfonylurea group (WMD=-1.82; 95% CI, -1.91 to -1.73; P<0.00001). 	First author, year (ref)	Allocation concealment	Blinding	Randomization	Percentage that completed the trial	Intention-to-treat analysis	Free of selective reporting	Groups comparable at baseline	Nauck, 2007 (16)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	68	Yes	Yes	Yes	Arechavaleta, 2011 (14)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	90	Yes	Yes	Yes	Srivastava, 2012 (18)	Unclear	Unclear	Computer-generated random number	100	No	Yes	Yes	Seck, 2010 (17)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	43	Yes	Yes	Yes	Li, 2012 (20)	Unclear	Unclear	Random number table	100	No	Yes	Yes	Koren, 2012 (19)	No	Open-label crossover trial	Recruitment order	85	Yes	Yes	Yes
First author, year (ref)	Allocation concealment	Blinding	Randomization	Percentage that completed the trial	Intention-to-treat analysis	Free of selective reporting	Groups comparable at baseline																																																		
Nauck, 2007 (16)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	68	Yes	Yes	Yes																																																		
Arechavaleta, 2011 (14)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	90	Yes	Yes	Yes																																																		
Srivastava, 2012 (18)	Unclear	Unclear	Computer-generated random number	100	No	Yes	Yes																																																		
Seck, 2010 (17)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	43	Yes	Yes	Yes																																																		
Li, 2012 (20)	Unclear	Unclear	Random number table	100	No	Yes	Yes																																																		
Koren, 2012 (19)	No	Open-label crossover trial	Recruitment order	85	Yes	Yes	Yes																																																		

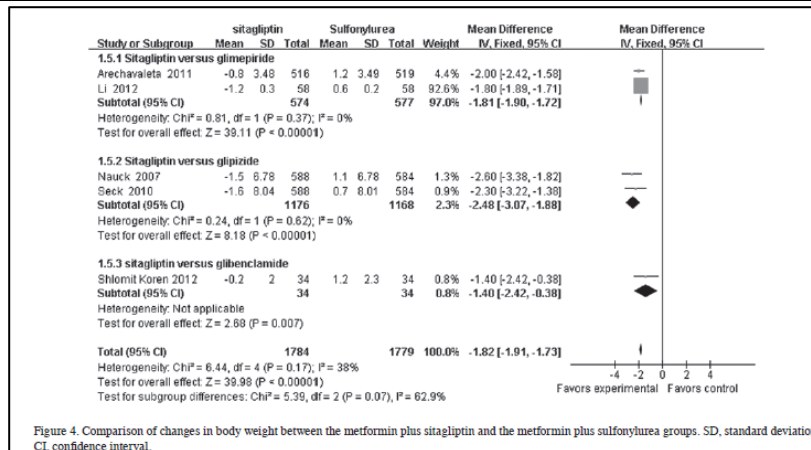


Figure 4. Comparison of changes in body weight between the metformin plus sitagliptin and the metformin plus sulfonylurea groups. SD, standard deviation; CI, confidence interval.

Hypoglycemic events

- metformin plus sitagliptin group was found to experience significantly fewer hypoglycemic events compared with the metformin plus sulfonylurea group (RR=0.20; 95% CI, 0.13-0.30; P<0.00001)

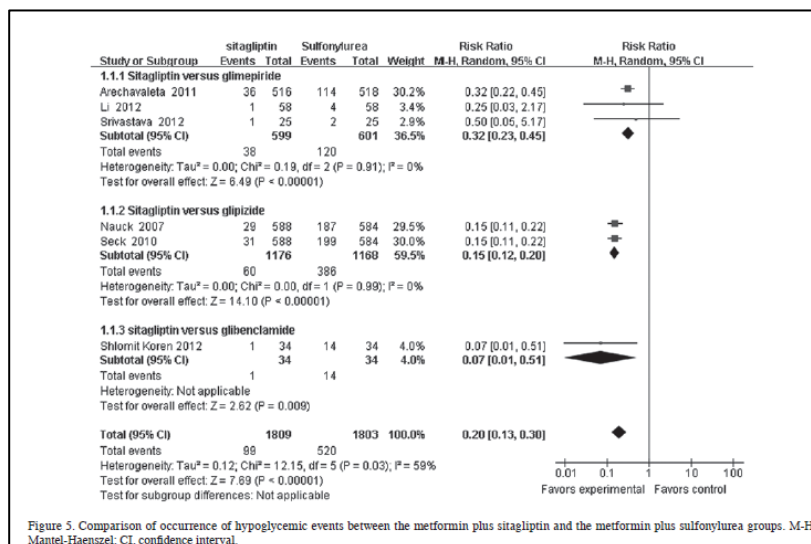


Figure 5. Comparison of occurrence of hypoglycemic events between the metformin plus sitagliptin and the metformin plus sulfonylurea groups. M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren:

Metformin plus sitagliptin therapy may decrease HbA1c values in patients with type 2 diabetes mellitus who are not achieving their glycemic targets with metformin monotherapy in a manner similar to metformin plus sulfonylurea therapy, whilst posing a lower risk of hypoglycemia, and yielding a more beneficial effect on body weight.

Amate JM et al., 2015 [3].
Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in

Fragestellung:

Our review analyses the studies that have specifically compared the association iDPP4/metformin with glimepiride/metformin, both in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus (DM2).

Methodik:

Population: Patients should...have a diagnosis of DM2, be on treatment with a stable dose of metformin for at least three months.

second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis

Intervention/Komparator: glimepiride versus any inhibitor of dipeptylpeptidase 4 (iDPP4) both used together with metformin
Endpunkte: HbA1c (%), FPG, patients achieving the therapeutic objective of HbA1c <7%, treatment dropouts due to lack of effectiveness and rescue treatments needed; safety endpoints: variables included were as follows: weight variation at the end of treatment; presentation of any type of adverse event; presentation of serious adverse events; patients who experienced any type of hypoglycaemia; patients who experienced severe hypoglycaemia; treatments suspended due to adverse effects; and deaths for any reason

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Cochrane library database, Medline via Pubmed until 31 December 2013

Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 6 RCTs (n=5,637 patients)

Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool

Ergebnisdarstellung:

Qualitätsbewertung

	Generation of sequence assignment	Blinding of assignment	Blinding of participants and personnel	Blinding of variables to evaluator	Absence of selective evaluation	Acceptable % losses	Other routes	Risk of bias
Arechabaleta R, 2011	●	●	●	●	●	●	●	LOW
Ferrannini E, 2009	●	●	●	●	●	●	●	MODERATE
Forst T, 2010	●	●	●	●	●	●	●	MODERATE
Gallwitz B, 2012	●	●	●	●	●	●	●	MODERATE
Mathews DR, 2010	●	●	●	●	●	●	●	HIGH
Srivastava S, 2012	●	●	●	●	●	●	●	HIGH

● Acceptable
 ● Uncertain
 ● Unacceptable

Effectiveness

Reduction in HbA1c levels: (4 trials)

- Patients treated with glimepiride have a 12% greater reduction compared with those treated with iDPP4, WMD -0.12 (CI: -0.16, -0.07)

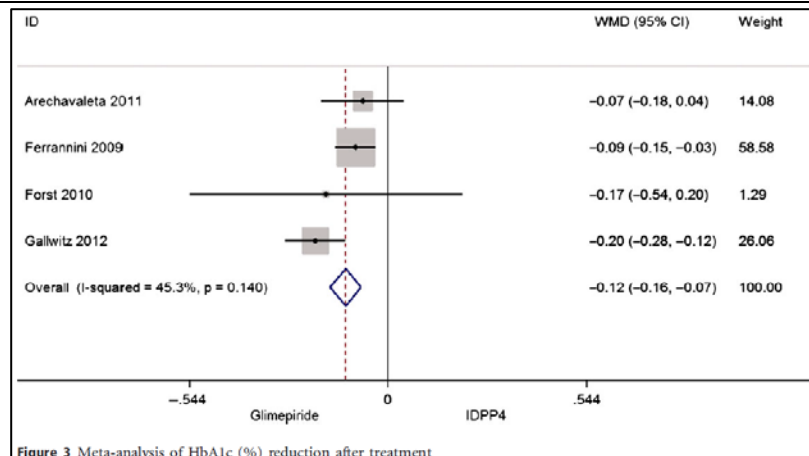


Figure 3 Meta-analysis of HbA1c (%) reduction after treatment

Proportion of patients achieving the objective of HbA1c < 7%: (3 trials)

- meta-analysis shows a favourable result for glimepiride versus IDPP4, OR: 1.14 (CI: 1.01, 1.28; I² = 13.5%).

FPG (fasting plasma glucose) variation

- glimepiride/metformin produces a reduction 0.21 mmol/l greater than with iDPP4/metformin (I² = 17.4%).

Dropouts because of lack of effectiveness

- there are significantly fewer dropouts, 50%, in the glimepiride group compared with the iDPP4 group

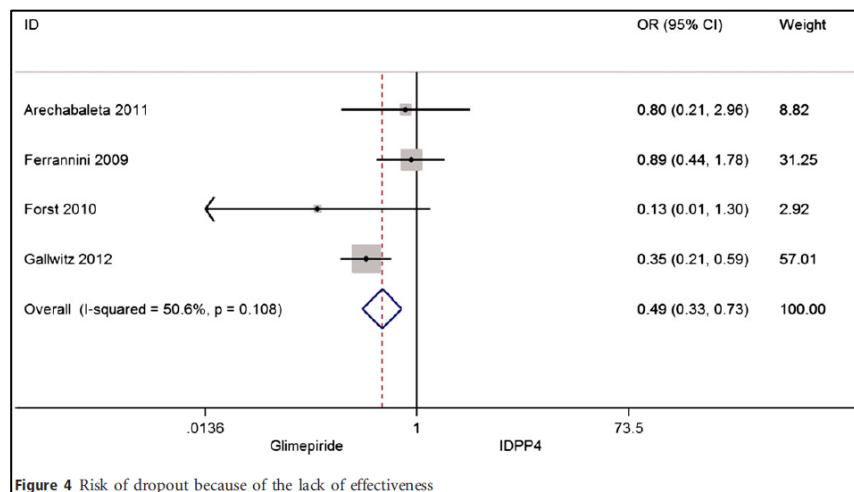


Figure 4 Risk of dropout because of the lack of effectiveness

Need for rescue treatments (2 trials)

- in the group treated with glimepiride/metformin, the risk of needing rescue treatments is 20% less than in the iDPP4/metformin group (OR: 0.80, 95% CI: 0.65, 0.99; I² = 0.0%).

Safety

Weight variation

- The greatest weight reduction, that corresponds to a difference of 1.63% from the basal level, is seen with the treatment of linagliptine after 104 weeks, while the greatest increase, which is 1.76% compared with the basal weight, is observed after 52

	<p>weeks of treatment with glimepiride.</p> <ul style="list-style-type: none"> The overall difference between the increase in weight experienced in the groups treated with glimepiride and the decrease in weight observed in those treated with iDPP4 is 2.1 kg (95% CI: 1.78, 2.24; I2 = 74.3%). <p><i>Hypoglycaemia (4 trials):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> patients treated with glimepiride: there are more cases of patients suffering from hypoglycaemia than in those treated with IDPP4: OR: 5.07 (95% CI: 4.33, 5.93; I2 = 59.2%) <p><i>Discontinuation caused by adverse events (4 trials):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> greater proportion in the group treated with glimepiride, OR: 1.45 (95% CI: 1.17, 1.81; I2 = 69.2%). <p><i>Deaths for any reason:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> The combined analysis does not show any difference <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren: A greater effectiveness is seen in the glimepiride/metformin association, which should not be diminished by slight differences in adverse effects, with absence of severe hypoglycaemia in over 98% of patients under treatment.</p>
<p>Orme M et al., 2014 [112]. A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing anti-diabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy</p>	<p>1. Fragestellung The primary objective of this study was to estimate the relative effect of the novel agent dapagliflozin versus existing classes of anti-diabetes therapy on key outcomes of interest, including HbA1c, weight, systolic blood pressure, and hypoglycaemia, when used as add-on treatments to sulfonylureas (SUs) for patients with T2DM inadequately controlled by SU monotherapy with diet and exercise.</p> <p>2. Methodik Population: T2DM patients, who despite receiving a stable dose of sulfonylurea (SU) monotherapy for at least 8 weeks (at half the maximum dose or maximum tolerable dose), had inadequate glycaemic control. Intervention/ Komparator: Pharmacological therapies that would be added to a SU in clinical practice when SU monotherapy does not provide adequate glycaemic control/ Active arms: Dual therapies of interest namely drugs/doses licensed in the EU, as a dual therapy in combination with a SU and as used in clinical practice Endpunkt: mean change in HbA1c from baseline, mean change in weight from baseline, mean change in systolic blood pressure from baseline, proportion (number) of patients experiencing at least 1 hypoglycaemia episode Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis April 2013) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs</p>

(k.A.)

Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

3. Ergebnisdarstellung

⇒ *The quality assessment of the included studies indicated a low risk of bias overall*

⇒ **5 Studien:** DPP-4 inhibitors (3 studies), GLP-1 analogues (1 study) and SGLT2 inhibitors (1 study)

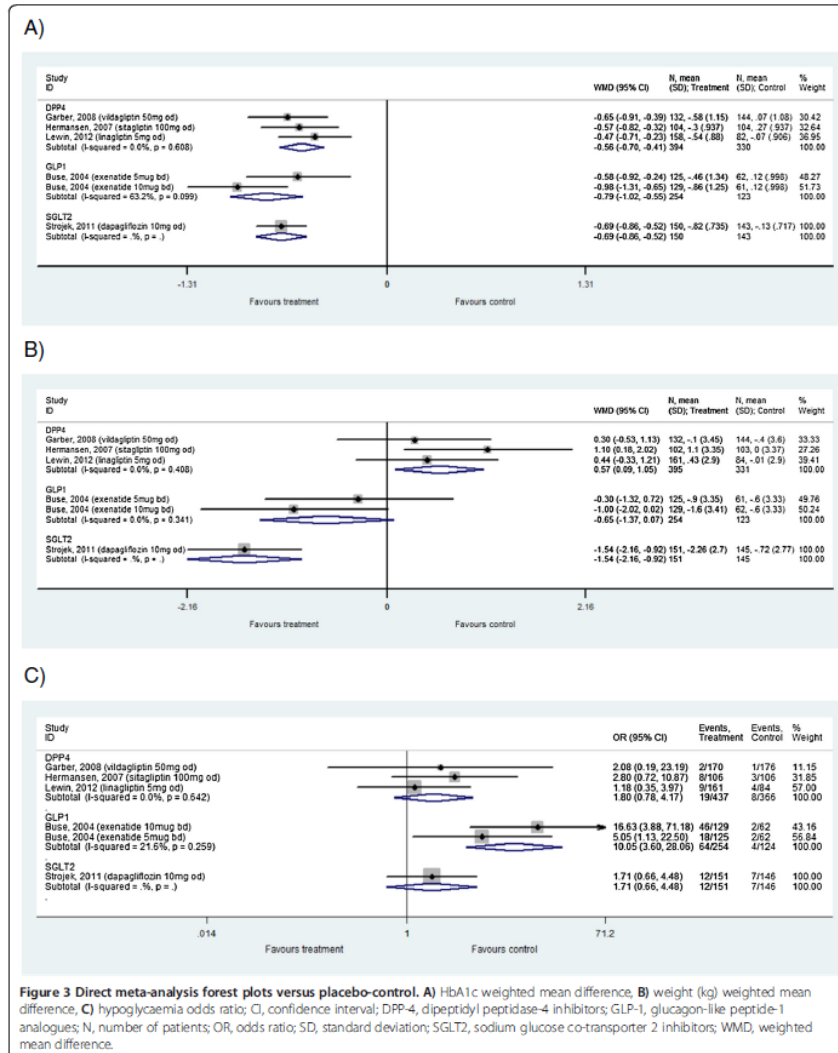


Figure 3 Direct meta-analysis forest plots versus placebo-control. A) HbA1c weighted mean difference, B) weight (kg) weighted mean difference, C) hypoglycaemia odds ratio; CI, confidence interval; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; GLP-1, glucagon-like peptide-1 analogues; N, number of patients; OR, odds ratio; SD, standard deviation; SGLT2, sodium glucose co-transporter 2 inhibitors; WMD, weighted mean difference.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- Dapagliflozin, the first-in-class SGLT2 inhibitor was compared with 2 classes of anti-diabetes treatments licensed in the EU for use as add-on therapy to SUs for patients with T2DM in the current NMAs.
- All 3 classes of treatment provided better short-term glycaemic control when used in combination with an SU compared to SU monotherapy, with no significant differences between classes. However, NMA revealed that there were differences between

	<p>dapagliflozin and the other classes of treatment in terms of impact on weight (dapagliflozin compared to DPP-4 inhibitors) and incidence of hypoglycaemia (dapagliflozin compared to GLP-1 analogues).</p> <p>Careful consideration and comparison of drug class risk-benefits should be made when selecting appropriate add-on drug combinations for the treatment of T2DM.</p> <p>5. <i>Im Einzelfall:</i> Hinweise durch FB Med</p> <p><i>This study was funded by Bristol-Myers Squibb Rueil-Malmaison, France and AstraZeneca, Brussels, Belgium. MO is a paid consultant of Bristol-Myers Squibb. PF, IDL, GW and MR are employees of Bristol-Myers Squibb. IDL and GW are also shareholders of Bristol-Myers Squibb. RT was an employee of AstraZeneca throughout the duration of the study.</i></p>
<p>Zhang Y et al., 2014 [130].</p> <p>Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In the present study, a meta-analysis of randomized clinical trials was conducted to evaluate the efficacy and safety of DPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas as monotherapy or as add-on therapy especially to metformin, in adult patients with T2DM.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention/Komparator: DPP-4 inhibitors, sulfonylureas</p> <p>Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht</p> <p>Studiendauer ≥18 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Juni 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (n=10.982)</p> <p>Qualität der Studien/Risk of Bias: Jadad scale</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualitätsbewertung</u></p> <p>The score was not used as a criterion for the selection of trials, whereas some items were used only for descriptive purposes.</p> <p>HbA1c change, 12 trials (n=6772)</p> <p>The mean changes from baseline in HbA1c were significantly smaller with DPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas with a difference of mean changes in HbA1c (sulfonylureas–DPP-4 inhibitors) of 0.105 and 95% CI 0.103 to 0.107, p<0.0001.</p> <p>When comparing the percentage of patients who achieved HbA1c<7% (Figure 2B), sulfonylureas showed better chances of achieving HbA1c<7% compared with DPP-4 inhibitors, MH-OR was 0.91 with 95% CI (0.84 to 0.99), p=0.03.</p> <p>Body weight, 12 trials (n=9502)</p> <p>Compared with sulfonylureas, the mean decreases from baseline in</p>

	<p>body weight were significantly greater with DPP-4 inhibitors: (95% CI) changes (kg): -1.652; 95% CI -1.658 to -1.646, p<0.0001.</p> <p>Hypoglycaemia, 12 trials (n=9975) MH-ORs (95% CI): 0.13 (0.11 to 0.16), p<0.0001 favouring DPP-4-Inhibitors</p> <p>total adverse events, 12 trials (n=9840) MH-ORs (95% CI): 0.79 (0.72 to 0.87), p<0.0001 favouring DPP-4-Inhibitors</p> <hr/> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Because most of the studies used in our meta-analysis are short in duration and the longest duration is 2 years, therefore, we could not achieve a conclusion on long-term durability and safety (≥4 years) to see which one is more desirable.</p> <p>Because the dosage of DPP-4 inhibitors is stable and does not need titration while the dosage of sulfonylureas is changeable and usually needs up-titration, it is difficult to say which dosage of sulfonylureas is comparative to the DPP-4 inhibitors and has less episode of hypoglycaemia than DPP-4 inhibitors.</p>
<p>Zhang Q et al., 2014 [129]. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyse</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The present study systematically reviews this important aspect of T2DM management and überforms a meta-analysis of RCTs in order to assess various parameters of SGLT-2 inhibitor efficacy and safety when added to ongoing metformin therapy.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: SGLT-2 inhibitors in combination with metformin (hereinafter SGLT-2 inhibitor–MET) Komparator: placebo-controlled or metformin-only (herein after placebo-MET) Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche: 2000 bis Jan 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=2847) Qualität der Studien/Risk of bias: Jadad scale</p> <hr/> <p>3. Ergebnisse:</p> <p><u>Qualitätsbewertung</u></p> <p>An assessment of the quality of the included RCTs according to Jadad scale was generally good.</p> <p>SGLT-2 inhibition combined with metformin vs Placebo</p> <p><u>HbA1c</u></p> <p>In comparison with placebo-MET, the SGLT-2 inhibitor–MET combination therapy resulted in significant HbA1c decline in 12–24</p>

week duration, to less extent after 1 year (-0.37 [-0.77, 0.03]; P = 0.07) but not by 2 year (-0.41 [-1.09, 0.28]; P = 0.24) duration.

duration	#studies (n=)	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Heterogeneity (I ²)
After 12-24 weeks	7 (n=1542)	-0.47 [-0.66, -0.27]	<0.00001	85%
After 1 year	3 (n=527)	-0.37 [-0.77, 0.03]	0.07	89%
After 2 years	2 (n=280)	-0.41 [-1.09, 0.28]	0.28	80%

Body weight

duration	#studies (n=)	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Heterogeneity (I ²)
After 12-24 weeks	7 (n=1572)	-2.28 [-2.67, -1.88]	<0.00001	35%
After 1 year	3 (n=659)	-2.60 [-3.17, -2.03]	<0.00001	0%
After 2 years	2 (n=465)	-3.03 [-3.90, -2.16]	<0.00001	0%

Adverse event: The prevalence of ‘at least one study-related AE’ was 13% in the control group and 18% in the treated group

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

A few long- term trials can help in arriving conclusive evidence required to judge the potentials of this therapeutic intervention.

Eng C et al., 2014 [15].
 Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis

1. Fragestellung:

To assess the effect of combination treatment with a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonist and basal insulin on glycaemic control, hypoglycaemia, and weight gain in patients with type 2 diabetes

2. Methodik:

Population: adults with type 2 diabetes

Intervention/Komparator: GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment versus another treatment strategy

Endpunkt: changes in glycated haemoglobin (HbA1c); proportion of participants with an HbA1c of 7.0% or lower at the end of the intervention period; number of participants with any hypoglycaemic episode

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Jan 1, 1950, and July 29, 2014, Datenbanken: Embase, PubMed, Cochrane, Web of Knowledge, FDA.gov, and ClinicalTrials.gov

Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 15 studies

(N=4,348)

Qualität der Studien/Risk of bias: by two reviewer according to PRISMA

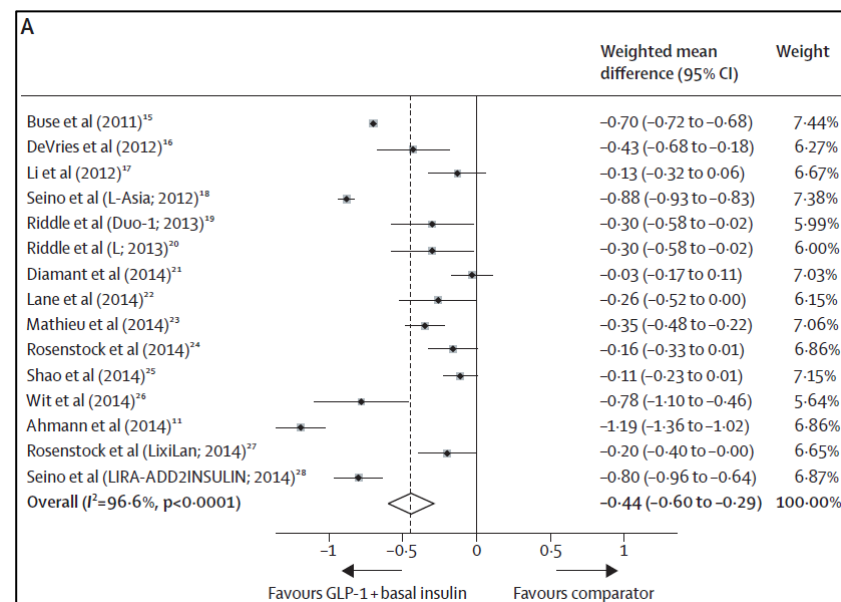
3. Ergebnisdarstellung

All 15 randomised controlled trials reported adequate randomisation, none was stopped early, and 12 were multicentre. However, eight studies did not specify whether data collectors and outcome assessors were masked to treatment allocation and only two were not funded by industry. (more specific information in Anhang 3)

Six trials compared GLP-1 agonist with placebo on a background of basal insulin with or without oral anti-diabetic drugs; three trials compared patients with or without GLP-1 agonist on a background of insulin (basal insulin alone or with bolus insulin) with or without oral anti-diabetic drugs; and one study compared basal insulin with no basal insulin on a background of GLP-1 agonist with metformin. One trial compared the combination treatment to basal insulin plus a single daily injection of bolus insulin and one compared pre-mixed GLP-1 agonist plus basal insulin (LixiLan) versus placebo on a background of metformin. Three trials compared basal insulin and GLP-1 agonist combination treatment versus intensive basal-bolus insulin regimens. (siehe Anhang 3)

Comparison between other anti-diabetic treatments and GLP-1 agonist and basal insulin combination:

HbA1c:



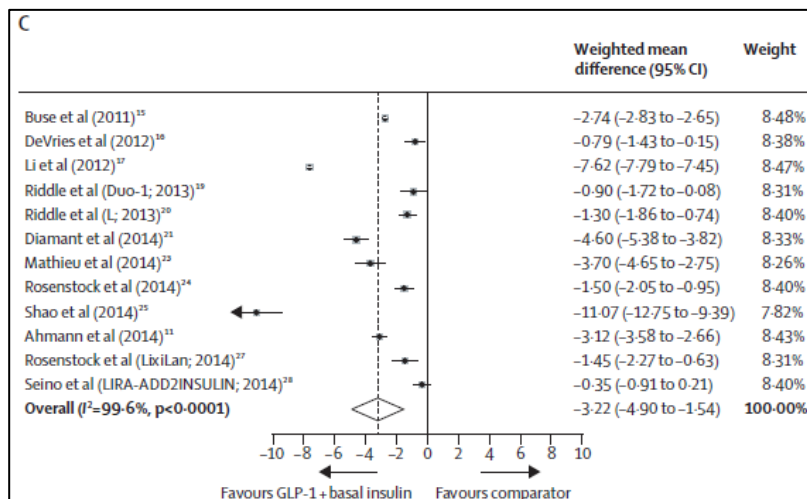
Compared with other anti-diabetic treatments, GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment yielded an improved mean reduction in glycated haemoglobin (HbA1c) of -0.44% (95% CI -0.60 to -0.29), an improved likelihood of achieving the target HbA1c of 7.0% or lower (relative risk [RR] 1.92; 95% CI 1.43 to 2.56),

Hypoglycemia

Compared with other anti-diabetic treatments, GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment yielded no increased relative risk of hypoglycaemia (0.99; 0.76 to 1.29)

Body weight

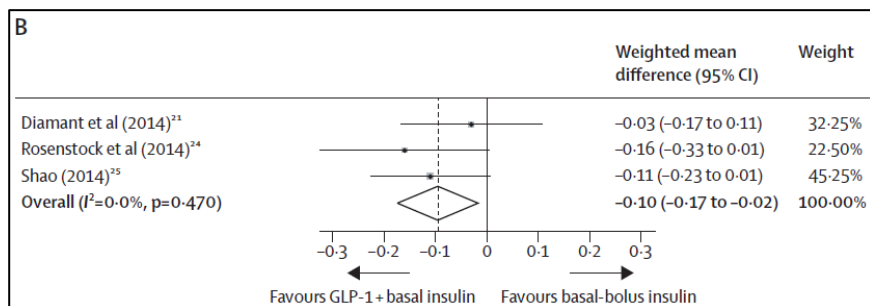
mean reduction in weight of -3.22 kg (-4.90 to -1.54) in favour for GLP-1 agonist and basal insulin combination



Comparison between other basal insulin regimens and GLP-1 agonist and basal insulin combination

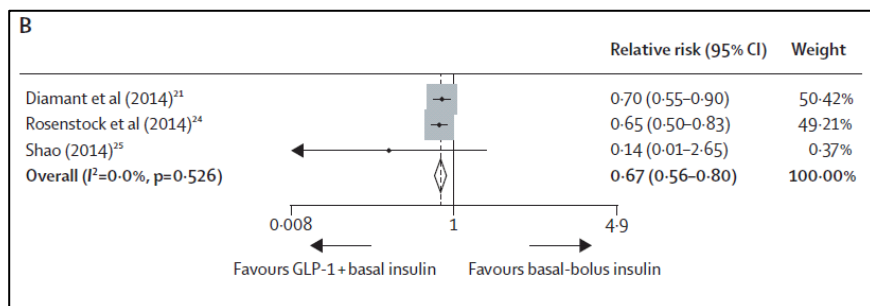
HbA1c:

Significant reduction of HbA1c of -0.1% (-0.17 to -0.02) in favour for GLP-1 agonist and basal insulin,



Hypoglycemia:

lower relative risk of hypoglycaemia (0.67, 0.56 to 0.80) in favour for GLP-1 agonist and basal insulin



Body weight:

	<p>reduction in mean weight (−5.66 kg; −9.8 to −1.51) in favour for GLP-1 agonist</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren: GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment can enable achievement of the ideal trifecta in diabetic treatment: robust glycaemic control with no increased hypoglycaemia or weight gain. This combination is thus a potential therapeutic strategy that could improve the management of patients with type 2 diabetes</p>
<p>Yang XP et al., 2014 [127]. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung We conduct a systematic review and meta-analysis to summarize the benefits and harms of canagliflozin in T2DM either as monotherapy or as add-on treatment.</p> <p>2. Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 (2nd-line treatment) Intervention/ Komparator: any use of canagliflozin in dual or triple therapy or monotherapy/ placebo or active comparator Endpunkt: HbA1c, FPG, body weight, HOMA2-%β, blood pressure, plasma lipids, AEs Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis Januar 2014) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 RCTs Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Handbook risk of bias tool</p> <p>3. Ergebnisdarstellung <u>Qualitätsbewertung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • alle Studien haben ein geringes Bias-Risiko • 2 RCTs: random sequence generation and allocation concealment unclear • All studies were funded by industry <p>Darstellung ausschließlich von Canagliflozin vs. active comparator) <u>HbA1c</u></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Compared with active comparator, canagliflozin significantly reduced HbA1c by −0.21 % (WMD, 95 %CI [−0.33 to −0.08], $p=0.001$) (Fig. 3). When compared with each active hypoglycemic agents, HbA1c was also reduced with canagliflozin compared with sitagliptin (WMD −0.24 %, 95 %CI [−0.40 to −0.09], $p=0.002$) and glimepiride (WMD −0.12 %, 0.95 %CI [−0.23 to −0.01], $p=0.03$) (Fig. 3).</p> </div>

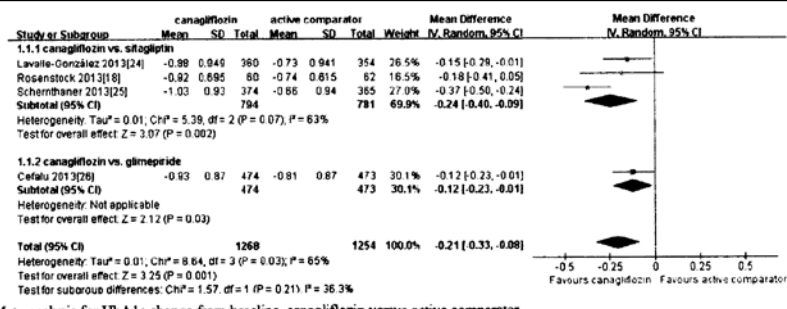


Fig. 3 Meta-analysis for HbA1c change from baseline, canagliflozin versus active comparator

and Fig. 3). Compared with placebo or active comparator, canagliflozin provided a significant greater reduction in FPG (vs. placebo, WMD -33.50 mg/dl, 95 %CI $[-39.22$ to $-27.78]$, $p < 0.00001$; vs. active comparators, WMD -15.86 mg/dl, 95 %CI $[-23.17$ to $-8.56]$, $p < 0.00001$).

Body weight

Treatment with canagliflozin was associated with a significant reduction in body weight. Compared with placebo, body weight was reduced by -2.81 kg (WMD, 95 %CI $[-3.26$ to $-2.37]$, $p < 0.00001$) (Supplementary Fig. 4). Similarly, canagliflozin had a superior effect on body weight reduction compared with active comparator (WMD -3.49 kg, 95 %CI $[-4.86$ to $-2.12]$, $p < 0.00001$) (Supplementary Fig. 5), with WMD vs. sitagliptin of -2.84 kg (95 %CI $[-3.21$ to $-2.48]$, $p < 0.00001$). When compared canagliflozin with glimepiride, weight loss occurred much greater with canagliflozin (WMD -5.40 kg, 95 %CI $[-5.95$ to $-4.85]$, $p < 0.00001$) (Supplementary Fig. 5).

HOMA2-%β

Canagliflozin was associated with a greater significant improvement in HOMA2-%β, the pooled WMD with canagliflozin vs. placebo for HOMA2-%β was 15.07 (WMD, 95 %CI $[7.14$ to $23.00]$, $p = 0.0002$) and vs. active comparator 11.33 (WMD, 95 %CI $[5.31$ to $17.34]$, $p = 0.0002$), respectively (Table 2).^a $p < 0.05$, there was a statistical significance between two groups

Blood-pressure

Compared with placebo, treatment with canagliflozin produced a significant higher reduction in systolic blood pressure (SBP) (WMD -5.05 , 95 %CI $[-6.81$ to $-3.28]$, $p < 0.00001$) (Supplementary Fig. 6 and Table 2) and diastolic blood pressure (DBP) (WMD -2.43 , 95 %CI $[-3.29$ to $-1.57]$, $p < 0.0001$) (Supplementary Fig. 8 and Table 2).

When compared with other antidiabetic agents, canagliflozin provided higher reduction in SBP by -4.34 mmHg (WMD, 95 %CI $[-5.31$ to $-3.36]$, $p < 0.00001$)

Plasmalipids

Compared with placebo, treatment with canagliflozin was associated with a significant increase in LDL-C levels (WMD 0.16, 95 %CI [0.08 to 0.24], $p < 0.0001$) (Supplementary Fig. 10) and HDL-C levels (WMD 3.15, 95 %CI [2.21 to 4.18], $p < 0.00001$), a decrease in triglycerides levels (WMD -10.84, 95 %CI [-17.07 to -4.62], $p = 0.0006$); no significant difference was seen with canagliflozin in LDL-C/HDL-C ratio compared to placebo (WMD -0.00, 95 %CI [-0.07 to 0.07], $p = 0.95$) (Supplementary Table 2).

AEs: Hypoglycemia

When compared canagliflozin with sitagliptin, there was no significant difference in all types of hypoglycemia between two groups (RR 1.29, 95 %CI [0.82 to 2.03], $p = 0.28$) (Fig. 5). In the RCT comparing canagliflozin to glimepiride [26], the hypoglycemic rates were significantly lower with canagliflozin 100 mg (6 %) and 300 mg (5 %) than with glimepiride (34 %) ($p < 0.0001$ for both). The frequency of severe hypoglycemia was also lower with canagliflozin (<1 % for both doses) than with glimepiride (3 %). The pooled RR of hypoglycemia of canagliflozin relative to glimepiride was 0.15 (95 %CI [0.10 to 0.22], $p < 0.00001$) (Fig. 5).

AEs: urinary tract infections and genital tract infections

Overall, there was no significant difference in the rate of urinary tract infections (UTIs) when compared canagliflozin with placebo or other antidiabetic agents, the pooled RRs were 1.19(95 %CI [0.82 to 1.73], $p = 0.36$) and 1.18 (95 %CI [0.84 to 1.64], $p = 0.34$), respectively (Table 2). However, a significant increase, with a non-dose-dependent manner, was seen in canagliflozin group in the incidence of genital tract infections (vs. placebo, RR 3.76, 95 %CI [2.23 to 6.35], $p < 0.00001$; vs. active comparators, RR 4.95, 95 %CI [3.25 to 7.52], $p < 0.00001$) (Table 2).

AEs: others

Compared with placebo or active comparator, the incidence of any AE, serious AEs or discontinuation due to AEs did not differ between the two groups (all $p > 0.05$) (Supplementary Table 3). However, the risks of osmotic diuresis-related AEs (ie., pollakiuria and diarrhea) were slightly higher with canagliflozin (vs. placebo, RR 3.93, 95 %CI [2.25 to 6.86], $p < 0.00001$; vs. active comparators, RR 2.57, 95 %CI [1.26 to 5.25], $p = 0.009$). Volume-related AEs (ie., postural dizziness, orthostatic hypotension) were similar among patients treated with canagliflozin and those receiving placebo or active comparator (all $p > 0.05$) (Supplementary Table 3).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

	<p>Treatment with canagliflozin provided clinically and statistically significant reductions in HbA1c levels in patients with T2DM. These effects were associated with significant improvements in FPG levels, body weight as well as β-cell function. However, due to the higher rates of genital infections, increase in LDL-C levels and unclear cardiovascular risks, careful patient selection, and ongoing monitoring will be important.</p>
<p>Wang T et al., 2014 [125]. Comparison of GLP-1 Analogues versus Sitagliptin in the Management of Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Head-to-Head Studies</p>	<p>1. Fragestellung The main objective of this meta-analysis was to assess the efficacy and safety of GLP-1 analogues compared to the DPP-4 inhibitors in the management of patients with T2DM</p> <hr/> <p>2. Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 (2nd-line treatment) Intervention/ Komparator: GLP-1 analogues and DPP-4 inhibitors as monotherapy or add-on therapy to metformin Endpunkt: Primary: HbA1c; Sekundary: body weight, fasting and postprandial plasma glucose values, percentage of patients achieving a HbA1C 7%, blood pressure (systolic and diastolic) and lipid parameters (total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), and triglyceride levels). Safety outcomes extracted included withdrawal rates from any adverse events that documented incidence of hypoglycemia, nausea, vomiting, diarrhea, constipation, urinary tract infection (UTI), upper respiratory infection (URTI), nasopharyngitis, and headache Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis Januar 2014) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Collaboration's risk of bias tool</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bergenstal 2010	+	+	+	+	+	+	+
Charbonel 2013	+	+	-	-	+	+	?
Pratley 2010	+	+	+	+	+	+	+
Russell-Jones 2012	+	+	+	+	-	+	?

All 4 trials directly compared GLP-1 analogues groups with sitagliptin

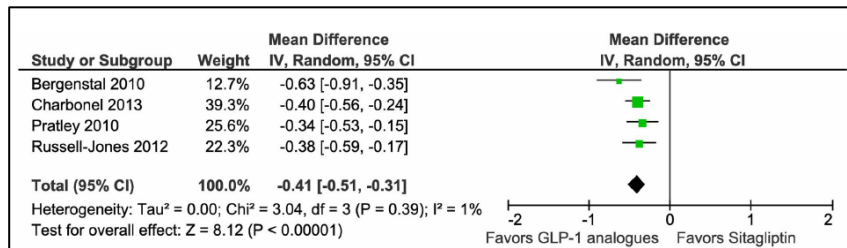


Figure 3. Meta-analysis of change in HbA1C (%) in included trials using random effects model. doi:10.1371/journal.pone.0103798.g003

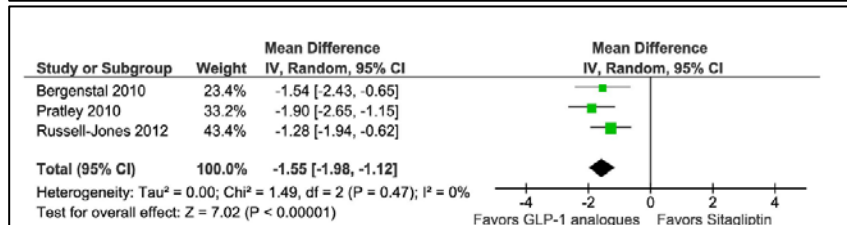


Figure 5. Meta-analysis of change in body weight (kg) of included trials using random effects model. doi:10.1371/journal.pone.0103798.g005

Table 3. Summary of meta-analyses of adverse events in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1 analogues vs Sitagliptin.

Adverse event	No. of studies contributing data	Relative risk (95% CI)	I ² Heterogeneity, %	Comparator group (Event/Total)	
				GLP-1 analogues	Sitagliptin
Withdrawal	3	2.89 (1.42 to 5.87)	0	31/629	10/548
Hypoglycemia	4	1.35 (0.71 to 2.58)	16	33/956	22/874
Nausea	3	3.14 (2.15 to 4.59)	1	112/629	32/548
Vomiting	3	2.60 (1.48 to 4.56)	0	47/629	16/548
Diarrhea	3	1.82 (1.24 to 2.69)	0	72/629	35/548
Constipation	3	2.50 (1.33 to 4.70)	0	40/629	13/548
Urinary tract infection	1	1.15 (0.48 to 2.76)	N/A	10/160	9/166
Upper respiratory tract infection	1	0.41 (0.17 to 1.04)	N/A	6/160	15/166
Nasopharyngitis	2	0.83 (0.57 to 1.22)	0	46/469	47/382
Headache	3	0.87 (0.61 to 1.23)	0	56/629	57/548

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The results demonstrate that compared to sitagliptin, GLP-1 analogues are more efficacious for glycemic control and weight loss, but not better in reducing blood pressure and lipid profile; and GLP-1

	<p>analogues have a higher incidence of gastrointestinal adverse events and similar hypoglycemic events compared to sitagliptin.</p> <p>For less common adverse events, GLP-1 analogues and sitagliptin have a similar incidence of headache, UTI, URTI, and nasopharyngitis. If weight loss is not a particular concern and only a small decrease in A1C is required, a DPP-4 inhibitor may be better choice.</p>
<p>Tricco AC et al., 2014 [123]. Safety and effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate-acting insulin or placebo for patients with type 2 diabetes failing two oral antihyperglycaemic agents: a systematic review and network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung To evaluate the effectiveness and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors versus intermediate-acting insulin for adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and poor glycaemic control despite treatment with two oral agents.</p> <hr/> <p>2. Methodik Population: Third-line treatment of adults with T2DM and HbA1c $\geq 6.5\%$. Third-line treatment defined as when the study examined the use of two oral antihyperglycaemic agents among all patients, plus the addition of a DPP-4 inhibitor, intermediate-acting insulin or placebo (ie, three agents in total per group). Intervention: DPP-4 inhibitors (eg, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin and linagliptin) Komparator: intermediate-acting insulin (eg, NPH), no treatment or placebo Endpunkte HbA1c, healthcare utilisation (eg, emergency department visits), body weight, fractures, quality of life, microvascular complications (retinopathy, neuropathy, nephropathy), macrovascular complications (cardiovascular disease, stroke/transient ischaemic attack, peripheral vascular disease), all-cause mortality, harms (including infection, pancreatic cancer, severe hypoglycaemia, serious hyperglycaemia and body weight), cost and cost-effectiveness Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 12/2012, Datenbanken: MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials, clinical trial registries (eg, WHO International Clinical Trials Search Portal) and drug manufacturer sites from inception. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n=2967) Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cochrane risk of bias tool • McMaster Quality Assessment Scale of Harms (McHarm) tool <p>Clinical, methodological and statistical (eg, I² statistic) heterogeneity were considered. Bayesian random effects network meta-analysis (NMA) for HbA1c</p>

Sonstige methodische Hinweise

Protocol registered with PROSPERO registry (CRD42013003624)

3. Ergebnisdarstellung

Studienqualität:

Table 3 Appraisal of risk of bias of the included studies using the Cochrane risk-of-bias tool¹²

Study	1	2	3	4	5	6	7
Fonseca <i>et al</i> ²⁵	Unclear	Low	Low	Low	High	Low	High
Gilman ²⁶	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Unclear	High
Abdulwahid ²⁷	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear
Lukashevich ²⁸	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Makdissi <i>et al</i> ²⁹	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Low
Moses <i>et al</i> ³⁰	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Unclear	Unclear
Nogueira ³¹	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	Unclear
Violante <i>et al</i> ³²	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Low	High
Owens <i>et al</i> ³³	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	High
Hermansen <i>et al</i> ³⁴	Low	Low	Low	Low	High	Unclear	High

Items:
 1. Random sequence generation.
 2. Allocation concealment.
 3. Blinding of participants and personnel.
 4. Blinding of outcome assessment.
 5. Incomplete outcome data.
 6. Selective reporting.
 7. Other bias.
 *Unpublished data.
 High, high risk; Low, low risk; Unclear, unclear risk.

Reduction in HbA1c: network meta-analysis (based on 8 RCTs)

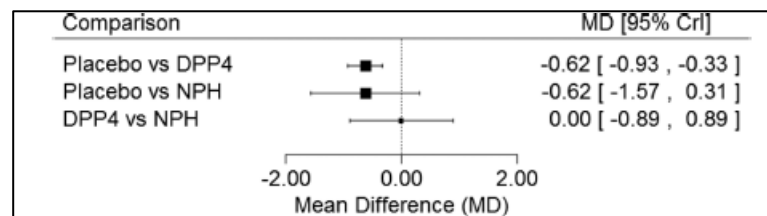


Figure 2 Glycosylated haemoglobin network meta-analysis results. This is the forest plot for the glycosylated haemoglobin network meta-analysis. CrI, credit limit; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; NPH, neutral protamine Hagedorn; MD, mean difference.

- Addition of DPP-4 inhibitors vs placebo significantly reduced HbA1c
- No sign. differences in HbA1c for neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin versus placebo and DPP-4 inhibitors versus NPH

Meta-analysis

Reduction in HbA1c:

Superiority of DPP-4 inhibitor plus metformin + a sulfonylurea/ exenatide vs placebo plus metformin and a sulfonylurea/exenatide (5 RCTs, MD -0.61%, 95% CI -0.81% to -0.41%, I²=87%).

microvascular complications:

No differences in neuropathy between saxagliptin plus metformin and a sulfonylurea vs placebo plus metformin + a sulfonylurea after 24 weeks of follow-up (1 RCT; RR 6.95, 95% CI 0.36 to 133.13).

macrovascular complications

No differences in cardiovascular disease (unspecified or acute myocardial infarction²⁶) between DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/ exenatide versus placebo plus metformin and

	<p>asulfonylurea/exenatide (2 RCTs, 22 w median follow up, RR 0.18, 95% CI 0.02 to 1.63, I2=0%)</p> <p><u>all-cause mortality</u></p> <p>No differences in all-cause mortality between sitagliptin plus metformin and a sulfonylurea/ pioglitazone versus placebo plus metformin and a sulfonylurea/ pioglitazone (2 RCTs, 25w median follow up; RR 0.98, 95% CI 0.10 to 9.41, I2=0%).</p> <p><u>Harms</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • no differences in any harm (5 RCTs, RR 1.07, 95% CI 0.96 to 1.19, I2=22%) or overall harms that were treatment related (4 RCTs, RR 1.38, 95% CI 0.92 to 2.09, I2=67%) between DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/ pioglitazone versus placebo plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/pioglitazone • no differences in severe hypoglycemia (2 RCTs, RR 0.69, 95% CI 0.16 to 2.94, I2=0%) • lower risk for infections with DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/ pioglitazone compared with those receiving placebo plus metformin and a sulfonylurea/pioglitazone (4 RCTs, RR 0.72, 95% CI 0.57 to 0.91, I2=0%)M subgroup analyses for specific type of infections revealed no diff. <p><u>body weight</u></p> <p>no differences after a median of 24 weeks of follow-up between DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/pioglitazone vs placebo plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/pioglitazone (4 RCTs, MD 0.23 kg, 95% CI -1.58 to 2.04, I2=0%); no differences for sitagliptin plus metformin and a sulfonylurea versus NPH insulin plus metformin and a sulfonylurea (1 RCT; MD -4.10 kg, 95% CI -11.32 to 3.12).</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>DPP-4 inhibitors are superior to placebo and have similar effectiveness as NPH insulin in reducing HbA1c as a third-line therapy.</p> <p>This literature base can be improved by ensuring less patient dropouts, adequate reporting of patient characteristics and harms, and examining important diabetes outcomes, including healthcare utilisation, fractures, quality of life, cost and cost-effectiveness.</p>
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2013 [12].</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Although the original systematic review included clinical evidence for glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues, the cost-effectiveness analysis¹ and subsequent recommendations² could not address this class, as there were no agents approved for use in Canada at the time. Two GLP-1 analogues, exenatide (Byetta) and liraglutide (Victoza), have since been approved. Therefore, there is interest in</p>

Second-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes — Update
 Volume 3, Issue 1A
 Juli 2013
 Siehe auch: CADTH 2013 [9]

updated optimal therapy recommendations for second-line therapy in type 2 diabetes that incorporate the GLP-1 analogues.

The objective of this study was to perform an update of CADTH's original systematic review, NMA, and cost-effectiveness analysis of second-line diabetes pharmacotherapy. The research questions that were addressed in the update were the same as in the original review:

1. What is the comparative efficacy and safety of second-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin monotherapy?
2. What is the cost-effectiveness of second-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin monotherapy?

Update zu CADTH Volume 4, Issue 2: Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis (August 2010)

2. Methodik

Population: Inadequately controlled with metformin monotherapy

Intervention/ Komperator: Metformin plus any one of the following: placebo/no treatment, sulfonylurea, GLP-1 analogue, DPP-4 inhibitor, meglitinide, thiazolidinedione, alpha-glucosidase inhibitor, insulin (basal, bolus, biphasic). Agents within each drug class were included in the review only if they were approved for marketing in one or more of Canada, the United States, or the European Union

Drug Class	Generic Name	Dosage Information		RoA
		Range	DDD	
Sulfonylureas	Glipizide	5 mg to 40 mg	10 mg	Oral
AGIs	Miglitol	75 mg to 300 mg	300 mg	Oral
DPP-4 inhibitors	Vildagliptin	100 mg	100 mg	Oral
Basal insulin	Insulin NPL	Individualized	40 U	SC

AGIs = alpha-glucosidase inhibitors; DDD = World Health Organization Defined Daily Dose; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; NPL = neutral protamine lispro; RoA = route of administration; SC = subcutaneous; U = units

Endpunkt: mortality, diabetes-related complications, A1C, body weight, hypoglycemia, and SAEs

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Mai 2012 (in MEDLINE with In-Process records & daily updates via Ovid; Embase via Ovid; The Cochrane Library via Ovid; and PubMed)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 56 RCTs (n=ddd)

Qualitätsbewertung der Studien: Risk of bias for the included RCTs was assessed using the Scottish Intercollegiate Guidelines Network questionnaire (SIGN-50).

3. Ergebnisdarstellung

Metformin monotherapy (i.e., no second-line therapy or addition of placebo to metformin) was the reference group for all network meta-analyses.

In total (original review plus the update), evidence was available for the following eight drug classes added to metformin: sulfonylureas (28 RCTs), DPP-4 inhibitors (24 RCTs), TZDs (20 RCTs), GLP-1 analogues (14 RCTs), basal insulin (6 RCTs), alpha-glucosidase inhibitors (5 RCTs), meglitinides (4 RCTs), and biphasic insulin (four RCTs).

Interne/ externe Validität:

The strengths and limitations of the newly-identified RCTs were generally consistent with the studies included in the original systematic review.¹ Common limitations included failure to adequately report methods for allocation concealment, open-label design, or failure to report a true intention-to-treat analysis (i.e., an analysis including all randomized patients).

Common limitations included a relatively short duration of follow-up (e.g., less than one year), limited sample sizes, the use of surrogate end points (e.g., A1C) versus more clinically meaningful end points (e.g., diabetes-related complications), and failure to report definitions for hypoglycemia.

Outcome	Number of RCTs	Number of Patients	Type of Analyses Conducted
A1C	56	27,773	NMA and pairwise
Body weight	36	20,178	NMA and pairwise
Overall hypoglycemia	48	24,284	NMA and pairwise
Severe hypoglycemia	30	14,196	Pairwise
Serious adverse events	39	21,476	Pairwise

Hb1Ac

An additional 16 RCTs were included in the updated NMA for A1C, for a total of 56 RCTs (N = 27,773). In general, results from the updated analysis were similar to those of the original; all classes of second-line agents added to metformin significantly reduced A1C relative to metformin alone.

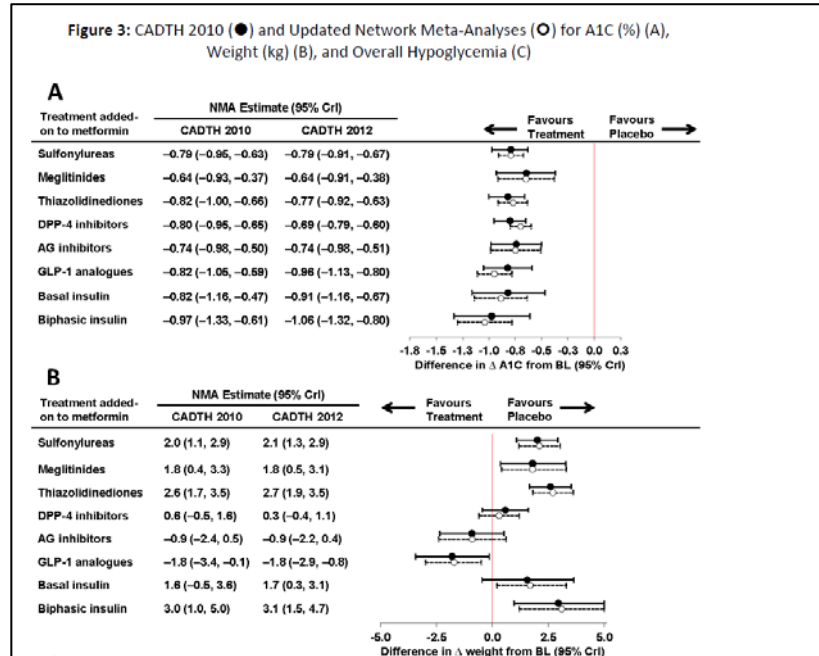
The effect estimates ranged from -0.64% (95% CrI: -0.92 to -0.38) for meglitinides to -1.04% (95% CrI: -1.30 to -0.78) for biphasic insulins. There was good agreement between direct pairwise estimates (where available) and NMA estimates Appendix 3. For GLP-1 analogues, the revised estimate of effect against metformin alone was -0.95%, slightly larger than the original estimate of -0.82%. For DPP-4 inhibitors, the revised estimate diminished somewhat from -0.80% in the original analysis to 0.69%.

Body Weight

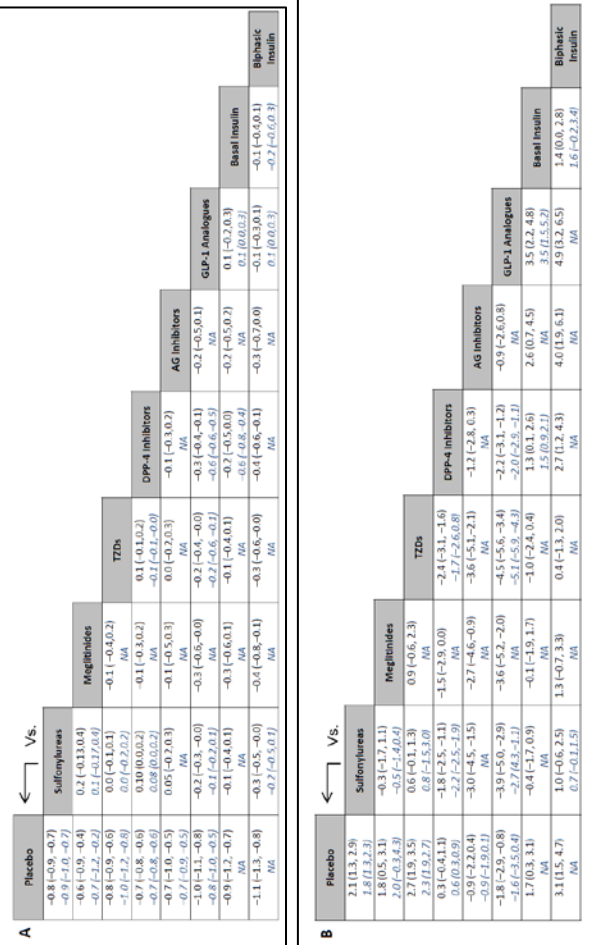
Compared with the original analysis, an additional six RCTs were included in the NMA for changes from baseline body weight, for a total of 36 RCTs (N = 20,178).

Treatment with metformin plus sulfonylureas, meglitinides, TZDs, and biphasic insulin resulted in significantly greater increases in body weight than metformin monotherapy (range 1.7 kg to 3.1 kg), with no significant differences between these classes. DPP-4 inhibitors and

alpha-glucosidase inhibitors did not significantly affect body weight. The only drug class associated with a statistically significant reduction in body weight versus metformin monotherapy was GLP-1 analogues (−1.8 kg, 95% CrI: −2.9 to −0.8). There was good agreement between direct pairwise estimates (where available) and NMA estimates



APPENDIX 3: COMPARISON OF RESULTS FROM NMA (BLACK) AND DIRECT PAIRWISE (BLUE) META-ANALYSES FOR A1C (%), WEIGHT (KG), OVERALL HYPOGLYCEMIA (C)



RECOMMENDATIONS (siehe CADTH 2013 [9])

- (1) The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that a sulfonylurea be added to metformin for most adults with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone.
- (2) The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that insulin NPH be added for most adults with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin and a sulfonylurea.
- (3) In circumstances where patients are unable to use insulin as a third-line option, the Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that a DPP-4 inhibitor may be added to metformin and sulfonylurea therapy.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The results of the updated NMAs for A1C, hypoglycemia, and body weight were consistent with the original CADTH analyses, as well as other systematic reviews and meta-analyses that have assessed the comparative efficacy of antidiabetes drugs in patients with inadequate glycemic control on metformin monotherapy

Regarding glycemic control, the updated NMA demonstrated that each of the eight drug classes resulted in statistically significant reductions in A1C relative to placebo, with no statistically significant differences

	<p>between any of the active treatments. For GLP-1 analogues, the revised estimate of effect against metformin alone was –0.95%, slightly larger than the original estimate of –0.82%. For DPP-4 inhibitors, the revised estimate diminished from –0.80% in the original analysis to –0.70%. Neither difference is within the range commonly cited as being of clinical importance (i.e., 0.5% to 1.0%).</p> <p>Sulfonylureas, meglitinides, TZDs, and insulins were associated with statistically significant increases in body weight ranging from 1.8 kg to 3.1 kg relative to metformin alone. DPP-4 inhibitors and alpha-glucosidase inhibitors were found to not affect body weight, and GLP-1 analogues were associated with a statistically significant reduction in body weight of 1.7 kg.</p> <p>Events of severe hypoglycemia were rare for all agents; however, the insulins and insulin secretagogues were associated with a statistically significant increase in overall hypoglycemia relative to the other classes.</p> <p>5. <i>Im Einzelfall:</i> Hinweise durch FB Med)</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Results from the NMA were highly consistent with those from direct pairwise comparisons across all outcomes, a finding that adds validity to the analysis. The consistency of these results with the reference case analysis demonstrates the robustness of the findings.</i> – <i>most identified trials included patients who might have received various antidiabetes agents prior to the use of metformin monotherapy.</i>
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2013 [10] .</p> <p>Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes — Update</p> <p>Siehe auch: CADTH, 2014, Erratum [11]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>1. What is the comparative efficacy and safety of third-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin and a sulfonylurea?</p> <p><u>Update zu:</u> “Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea” siehe [10]</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients inadequately controlled with metformin and sulfonylurea combination therapy.</p> <p>Intervention/ Komparator: Metformin and a sulfonylurea plus any one of the following: placebo/no treatment, GLP-1 analogue, DPP-4 inhibitor, meglitinide, TZD, alpha-glucosidase inhibitor, insulin (basal, bolus, biphasic). Agents within each drug class were included in the review only if they were approved for marketing in one or more of the following countries: Canada, the United States (US), or the European Union (EU).</p> <p>Endpunkt: mortality, diabetes-related complications, A1C, bodyweight, hypoglycemia, and serious adverse events</p>

Beobachtungszeitraum: mind. 4 Wochen

Suchzeitraum: 2009- May 2012 (als Update zur Recherche 1980-2009); bibliographic databases: MEDLINE with In-Process records & daily updates through Ovid; Embase through Ovid; The Cochrane Library through Ovid; and PubMed.

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 46 articles describing 40 RCT (n=k.A.)

3. Ergebnisdarstellung

Evidence was available for the following 8 drug classes: alpha-glucosidase inhibitors (5 RCTs), meglitinides (1 RCT), TZDs (10 RCTs), DPP-4 inhibitors (3 RCTs), GLP-1 analogues (7 RCTs), basal insulin (20 RCTs), bolus insulin (1 RCT), and biphasic insulin (12 RCTs).

Network meta-analyses were conducted for change from baseline in A1C and change from baseline in body weight.

Efficacy Results

Hb A1C; 24 RCTs (n = 8,517).

With the exception of alpha-glucosidase inhibitors and meglitinides, all classes achieved statistically significant reductions in A1C (range – 0.72% to –1.15%) relative to metformin and a sulfonylurea alone.

The addition of a basal or biphasic insulin resulted in mean differences of –15% (95% credible interval [CrI], –1.49% to –0.83%) and –1.12% (95% CrI: –1.52% to –0.75%) respectively, and resulted in the most favourable rankings for reducing A1C.

(Anmerkung FBMed: An dieser Stelle werden die korrigierten Ergebnisse dargestellt, siehe Erratum [9])

Estimates for basal insulin, TZDs, DPP-4 inhibitors, alpha-glucosidase inhibitors, GLP-1 analogues, and meglitinides were largely unchanged in the revised analysis of A1C, with the effect sizes shifting by no more than –0.07% from the original estimates. The result for biphasic insulin changed from –1.12% to –1.29% and the result for bolus insulin changed from –1.02% to –1.51%. The relatively large change in the bolus insulin estimate is not surprising as the 4T study was the only randomized controlled trial (RCT) that investigated this drug class.

Safety Results

Body weight; 18 RCTs (n = 7,907).

When added to metformin and a sulfonylurea, basal insulin, biphasic insulin, a rapid-acting insulin analogue, or a thiazolidinedione was associated with a significantly greater increase in body weight than occurred with metformin and a sulfonylurea alone (range 1.9 kg to 5.0 kg). DPP-4 inhibitors and alpha-glucosidase inhibitors were weight neutral; whereas, GLP-1 analogues were associated with statistically significant weight loss (–1.6 kg, 95% CrI, –2.8 to –0.4). Meglitinides appeared to be trending toward an increase in body weight; however,

the wide confidence intervals (CIs) indicate considerable uncertainty in the estimate of effect (2.6 kg [95% CrI, -0.7 to 6.0]).

Overall Hypoglycemia, 28 RCT (n= 8,553); An NMA was not performed for this outcome due to the large variation in the control group event rates of overall hypoglycemia

There was a degree of variability in the clinical definitions of this outcome across RCTs. The most common differences were the specific blood glucose threshold for hypoglycemia (range ≤ 3.0 mmol/L to ≤ 4.0 mmol/L), and whether or not patients were required to validate symptoms of hypoglycemia with self-monitoring of blood glucose.

The studies demonstrated that basal insulin, TZDs, DPP-4 inhibitors, and GLP-1 analogues were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than placebo when given in combination with metformin and a sulfonylurea.

Severe Hypoglycemia; 25 RCTs (n=15,111)

Severe hypoglycemia was typically defined as an event requiring third-party assistance.

Events of severe hypoglycemia were relatively rare for all drug classes including the insulins, limiting the ability to conduct comparisons across drug classes. Six RCTs compared treatment strategies involving the use of biphasic or basal insulin. The largest was a three-arm trial that randomized patients to treatment with biphasic insulin (BiAsp30), basal insulin (determir), or bolus insulin (aspart), each in addition to continued metformin and sulfonylurea. This RCT reported a statistically significant increase in risk of severe hypoglycemia with bolus insulin versus basal insulin (OR [95% CI], 4.14 (1.36 to 12.59)) and a trend toward more events with biphasic versus basal insulin (OR [95% CI], 2.82 [0.89 to 9.00]).

Serious Adverse Events; 16 RCTs (n = 6,050)

Events classified as SAEs were relatively rare in the included trials, ranging from 2.3% to 5.5% of the trial populations. The proportion of patients with at least one SAE was similar between treatments. No statistical tests were conducted due to limited statistical power.

Long-term complications of diabetes:

There were no RCTs designed to assess differences in long-term diabetes-related complications.

4. Anmerkung FBMed:

An error was identified in the CADTH report Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes —Update published in July 2013. A data entry error occurred in the conduct of CADTH's network meta-analyses for glycated hemoglobin (A1C) for third-line pharmacotherapy. Specifically, the effect size for basal insulin against biphasic insulin from the 4T trial (Holman et al, 2007) was incorrectly entered as -0.5%, when it should have been entered as 0.5%. This

document provides a summary of the corrected results for the network meta-analyses. The correction of this error did not alter the overall conclusions regarding the comparative efficacy of the third-line drugs studied with respect to A1C.

Vasilakou D et al., 2013 [124].
Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes
A Systematic Review and Meta-analysis

1. Fragestellung

To assess the efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in adults with type 2 diabetes.

2. Methodik

Population: Adults with type 2 diabetes (2nd-line treatment)

Intervention: SGLT2 inhibitors

Komparator: placebo or another antidiabetic medication

Endpunkt: HbA1c level (primary outcome); body weight, systolic and diastolic blood pressures, all-cause mortality and cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, death due to cardiovascular disease, or hospitalization for unstable angina), AEs (any hypoglycemia, urinary tract infections, genital tract infections, hypotension, any serious adverse event, bladder cancer, or breast cancer) (secondary Outcome)

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to April 2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 55 (49 primary and 9 extension studies)

Qualitätsbewertung: Cochrane Risk of bias tool

3. Ergebnisdarstellung

Qualitätsbewertung: gering bis moderat

Outcome	Follow-up, wk	Illustrative Comparative Risks†	
		Assumed Risk (Active Comparator)	Corresponding Risk (SGLT2 Inhibitor)
Mean change in HbA _{1c} level (%) from baseline	12–52	The mean change in HbA _{1c} level ranged across control groups from –0.37% to 0.16%	The mean change in HbA _{1c} level in the intervention groups was 0.06% lower§ (95% CI, 0.18% lower to 0.05% higher)
Mean absolute change in body weight (kg) from baseline	12–24	The mean change in body weight ranged across control groups from –1.37 to –0.71 kg	The mean change in body weight in the intervention groups was 1.11 kg lower§ (CI, 1.46 to 0.76 kg lower)
Mean percentage of change in body weight from baseline	12–52	The mean change in body weight ranged across control groups from –2.80% to –1.00%	The mean change in body weight in the intervention groups was 2.14 percentage points lower§ (CI, 3.02 to 1.25 percentage points lower)
Mean change in systolic blood pressure (mm Hg) from baseline	12–52	The mean change in systolic blood pressure ranged across control groups from –6.00 to –2.40 mm Hg	The mean change in systolic blood pressure in the intervention groups was 4.45 mm Hg lower§ (CI, 5.73 to 3.18 mm Hg lower)
Incidence of any hypoglycemia	12–52	16 cases per 100 patients	16 cases per 100 patients (CI, 13 to 20 cases per 100 patients)
Incidence of cardiovascular events	12–102	2 cases per 100 patients	2 cases per 100 patients (CI, 1 to 2 cases per 100 patients)
Incidence of urinary tract infections	12–52	6 cases per 100 patients	8 cases per 100 patients (CI, 6 to 10 cases per 100 patients)
Incidence of genital tract infections	12–52	2 cases per 100 patients	10 cases per 100 patients (CI, 7 to 14 cases per 100 patients)

HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; SGLT2 = sodium–glucose cotransporter 2.
 * Among studies that compared SGLT2 inhibitors with active comparators (any antidiabetic medication) in adults with type 2 diabetes mellitus.
 † The assumed risk is based on the median risk in the control group across studies. The corresponding risk is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention.
 ‡ Evidence was graded using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation guidelines (16, 17). Evidence could be rated as high quality (further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect), moderate quality (further research is likely to have an important effect on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate), low quality (further research is very likely to have an important effect on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate), or very low quality (we are very uncertain about the estimate).
 § Lower change indicates better outcome.
 ¶ Downgraded for inconsistency due to heterogeneity of effect estimate.
 †† Downgraded because most of the studies had high risk of bias.
 ** The monotherapy subgroup included SGLT2 inhibitors as first-line antidiabetic treatment. The add-on therapy subgroup included SGLT2 inhibitors as add-on therapy to existing antidiabetic treatment.
 ††† Downgraded because most of the studies had unclear risk of bias.
 †††† Downgraded for imprecision due to wide CIs in results.

(hier: Vergleiche mit aktiven Kontrollen)

- 13 studies: Comparison of SGLT2 inhibitors with
 - metformin in 6 studies (22, 23, 25, 30, 48),
 - sitagliptin in 5 studies (7, 59, 60, 62, 63),
 - a sulfonylurea in 2 studies (43, 57).
 - Overall risk of bias for the primary outcome was high in almost all studies, primarily because of incomplete outcome data (high discontinuation rate or use of inadequate imputation method to handle missing data)
 - The Egger test did not reveal any evidence of publication bias
- Efficacy results (siehe auch Tab.2)*

Glycemic efficacy:

- Compared with other hypoglycemic agents, SGLT2 inhibitors had similar glycemic efficacy when used as monotherapy (WMD, 0.05% [CI, -0.06% to 0.16%]; I2 =0%) or add-on treatment (WMD, -0.16% [CI, -0.32% to 0.00%]; I2 =82%)
- overall risk of bias was high

Body weight

- SGLT2 inhibitors had a favorable effect compared with other antihyperglycemic agents in absolute change (WMD, -1.80 kg [CI, -3.50 to -0.11 kg]; I2 = 97%) and percentage of change (WMD, -2.14% [CI, -3.02% to -1.25%]; I2 = 67%) in body weight
- absolute body weight reduction for SGLT2 inhibitors versus other active comparators was less evident and heterogeneity was eliminated in a post hoc sensitivity analysis that excluded 1 sulfonylurea-controlled study (57) (WMD, -1.11 kg [CI, -1.46 to -0.76 kg]; I2 = 0%).
- Overall risk of bias for body weight analyses was high.

Blood pressure

- SGLT2 inhibitors associated with a reduction in systolic (WMD, -4.45 mm Hg [CI, -5.73 to -3.18 mm Hg]; I2 =34%) and diastolic blood pressure (WMD, -2.01 mm Hg [CI, -2.62 to -1.39 mm Hg]; I2 =0%) compared to active control
- Risk of bias was high for both systolic and diastolic blood pressure analyses.

Hypoglycemia

- Incidence of hypoglycemia was low in most treatment groups, except for among patients receiving a sulfonylurea or insulin as allocation treatment or background therapy
- OR compared to active control 0.44 (CI, 0.35 to 0.54; I2= 93%)
- Exclusion of 1 sulfonylurea-controlled study (57) in a post hoc sensitivity analysis resulted in similar hypoglycemic risk compared with other antidiabetic agents and removed heterogeneity (OR,

	<p>1.01 [CI, 0.77 to 1.32]; I2= 0%)</p> <p><u>Death and SAEs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> All-cause mortality did not differ between SGLT2 inhibitors and placebo or active comparators, although relatively few deaths have been reported <p><u>Genitourinary Tract Infections and Hypotension</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SGLT2 inhibitors vs other antidiabetic drugs: higher risk for urinary tract infection (OR, 1.42 [CI, 1.06 to 1.90]; I2 =25%); genital tract infections (OR, 5.06 [CI, 3.44 to 7.45]; I2 = 0%), hypotension (OR, 2.68 [CI, 1.14 to 6.29]; I2=2%) <p><u>Cardiovascular Outcomes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No stat. sign differences between SGLT2 inhibitors and placebo or active control <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors may improve short-term outcomes in adults with type 2 diabetes, but effects on long-term outcomes and safety are unclear.</p>												
<p>Poolsup N et al., 2012 [114]. Efficacy of Various Antidiabetic Agents as Add-On Treatments to Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Our paper was aimed at determining the efficacy of combination therapy of metformin with any antidiabetic agents in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients type 2 diabetes patients who had already been treated with metformin alone</p> <p>Intervention/ Komparator: metformin alone compared with two different antidiabetic drugs in combination with metformin</p> <p>Endpunkt: Primary outcome: HbA1c Secondary outcomes: Fasting plasma glucose (FPG) and fasting plasma insulin (FPI)</p> <p>Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (k.A. zum Suchzeitraum)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 RCTs (k.A.)</p> <p>Quality Assessment/Risk of bias: Jadad’s scale</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualitätsbewertung:</u></p> <table border="1" data-bbox="454 1803 1161 2042"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Quality Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Scott et al. 3</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Bolli et al. 3</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Charbonnel et al. 5</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Garber et al. 4</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Umpierrez et al. 2</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Quality Score	1	Scott et al. 3	2	Bolli et al. 3	3	Charbonnel et al. 5	4	Garber et al. 4	5	Umpierrez et al. 2
Studie	Quality Score												
1	Scott et al. 3												
2	Bolli et al. 3												
3	Charbonnel et al. 5												
4	Garber et al. 4												
5	Umpierrez et al. 2												

6	Hamann et al.	4
7	Derosa et al.	5
8	Kvapil et al.	3

Medikamentenvergleiche

1. thiazolidinediones (TZDs) vs. dipeptidyl peptidase IV inhibitors (DPP IV inhs) (n=2 Studien)
2. TZDs vs. sulphonylureas (SUs) (n=4 Studien)
3. pioglitazone versus rosiglitazone (n=1 Studie)
4. biphasic insulin aspart 30 versus glibenclamide (n=1 Studie)

HbA1c

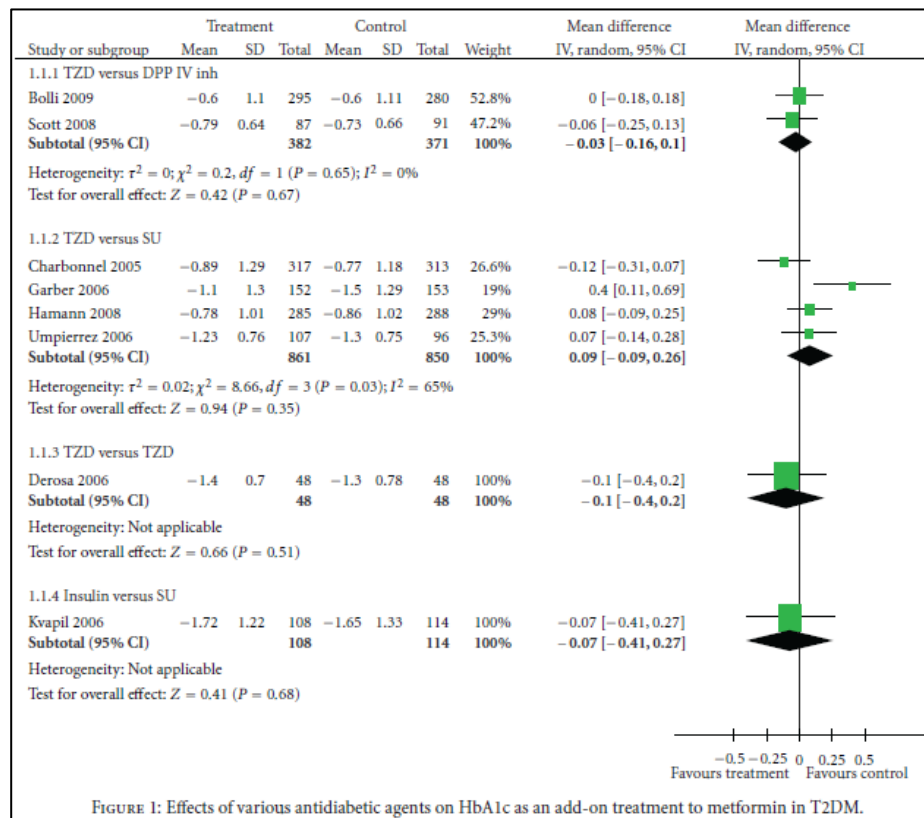


FIGURE 1: Effects of various antidiabetic agents on HbA1c as an add-on treatment to metformin in T2DM.

FPG

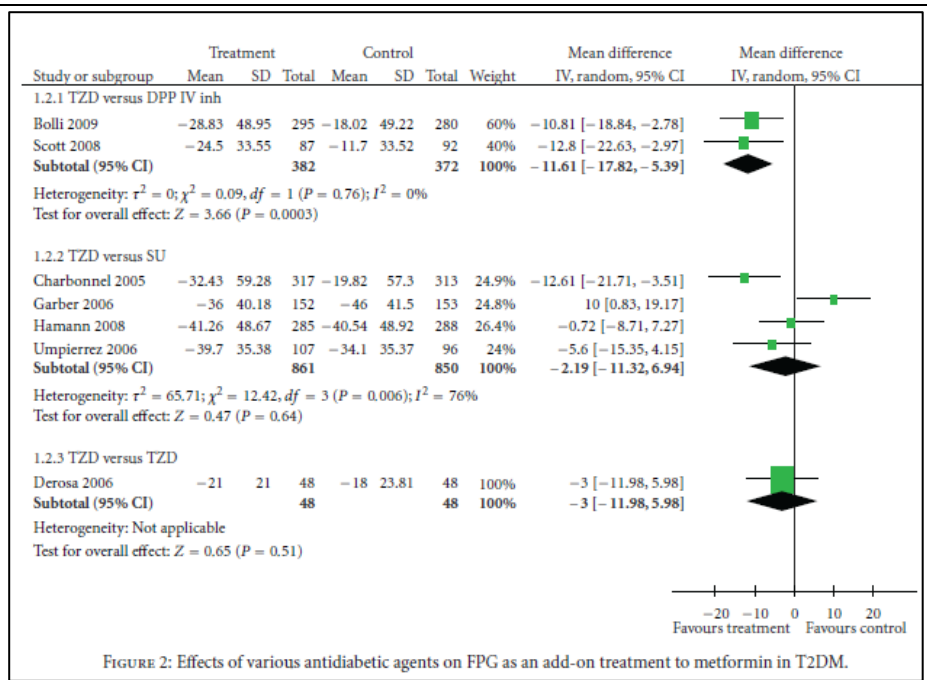


FIGURE 2: Effects of various antidiabetic agents on FPG as an add-on treatment to metformin in T2DM.

FPI

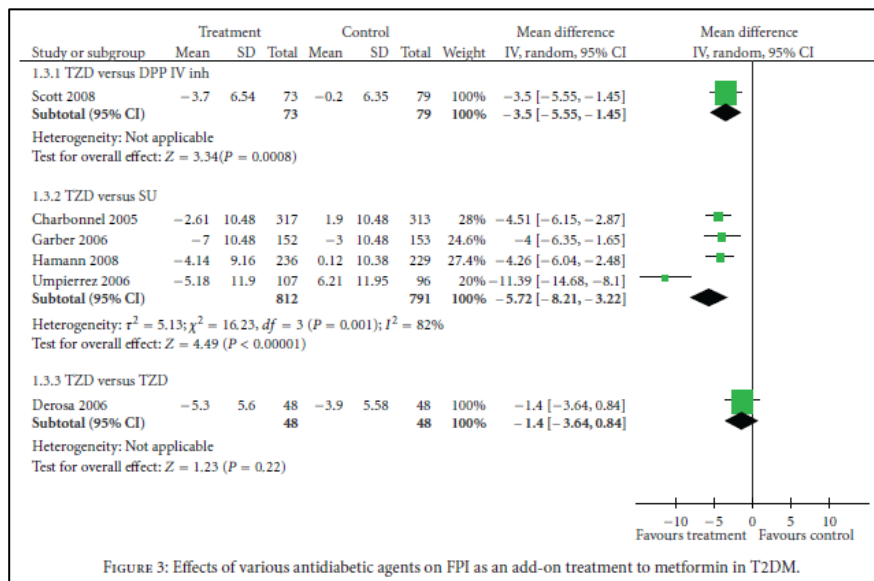


FIGURE 3: Effects of various antidiabetic agents on FPI as an add-on treatment to metformin in T2DM.

Anmerkungen/Fazit der Autoren

- The results of this analysis suggest that TZDs were as effective as DPP IV inhs in reducing HbA1c value in type 2 diabetes patients who had been treated with metformin alone.
- However, FPG better improved with TZDs than with DPP IV inhs. From its mechanism of actions, TZDs may reduce FPI more than does DPP IV inhs.
- *Given the limitations of the published data, large sample size, high quality, randomized controlled trials of combination treatment with metformin, and other agents are warranted.*

Derosa G et al.,

1. Fragestellung

2011 [14].
 Efficacy and Safety Profile Evaluation of Acarbose Alone and in Association With Other Antidiabetic Drugs: A Systematic Review

The aim of this review was to assess whether treatment with acarbose can be effective and have a favorable safety profile in clinical practice, alone and combined with other antidiabetic drugs, including the most important studies about acarbose in the past 15 years.

2. Methodik

Population: patients with type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance (IGT)

Intervention: acarbose at any dosage

Komparator: any other antidiabetic drug

Endpunkt: achieving clinically significant HbA1c reduction, PPG levels (pE.); fasting plasma glucose (FPG) level, homeostasis model assessment(HOMA)index, lipid profile, insulin resistance, and inflammatory variables (sE)

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis März 2011 (in Medline & Cochrane Register of Controlled Trials)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 RCTs (n=k.A.)

Qualitätsbewertung der Studien: validated 3-item scale (overall reporting quality) → This scale provided scoring for randomization (0–2 points), double blinding (0–2 points), and withdrawals (1 point). Scores ranged from 0 to 5, and scores ≥ 3 indicated a study of high quality.

3. Ergebnisdarstellung

Table III. Summary of the studies cited in the review where acarbose is used as add-on therapy.

Study	Duration, mo	Drugs Involved	Aim	Results
Halimi et al ¹⁹	6	Acarbose, 100 mg TID, or placebo added to previously taken metformin, 850 mg BID or TID	To investigate the potential of acarbose add-on therapy for improving the glycemic control of overweight patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy	Acarbose use decreased HbA _{1c} , FPG, and PPG levels compared with placebo use and has potential clinical utility for improving glycemic control in overweight patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin
Willms and Ruge ²⁰	3	Acarbose, 100 mg TID; metformin, 850 mg TID; or placebo in addition to previously taken sulfonylurea	To compare the efficacy and safety of acarbose and metformin added to sulfonylurea therapy in diabetic patients insufficiently controlled with sulfonylureas alone	Acarbose and metformin use were effective in improving metabolic control in patients insufficiently controlled with diet and sulfonylureas; reductions in body weight were greatest in the acarbose group
Derosa et al ¹¹	4	Acarbose, 100 mg TID, or repaglinide, 2 mg TID, in addition to previously taken metformin + sulfonylurea	To evaluate which add-on treatment between acarbose and repaglinide is more efficacious in reducing PPG levels and which of these 2 treatments is more efficacious in the global management of glucose homeostasis	In addition to having a similar effect as repaglinide use on PPG levels, acarbose use seemed to have a more comprehensive positive effect on glucose metabolism compared with repaglinide use, decreasing FPI levels and the HOMA index when used as add-on therapy to sulfonylureas and metformin

Josse ⁵²	12	Acarbose, 50 mg TID, or placebo added to previously taken sulfonylurea, metformin, or insulin	To evaluate the long-term efficacy of acarbose use in improving the glycemic control of patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with either diet alone or diet plus sulfonylurea, metformin, or insulin	Acarbose therapy is effective in improving glycemic control on a long-term basis in patients with type 2 diabetes, independent of concomitant antidiabetic medication use
Kim et al ⁵⁶	2.5	Nateglinide, 120 mg TID, or acarbose, 100 mg TID, added to previously taken basal insulin	To evaluate the effects of acarbose on glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes using continuous glucose monitoring	Nateglinide and acarbose use are equally effective in type 2 diabetes for postprandial glucose excursions during basal insulin treatment
Derosa et al ^{57,58}	6	Acarbose, 300 or 45 mg/d, added to previously taken sulfonylureas and metformin	To compare the effects of acarbose and pioglitazone on the modulation of adipokines and vascular remodeling markers during an OGTT	Pioglitazone use was better than acarbose use in improving insulin resistance and inflammatory variables after an OGTT; pioglitazone use gave a significant BMI and body weight increase not observed with acarbose use
STOP-NIDDM ^{60,61}	39	Acarbose, 100 mg TID, or placebo	To assess the effect of acarbose use in preventing or delaying conversion of impaired glucose tolerance to type 2 diabetes	Acarbose use significantly increased reversion of impaired glucose tolerance to normal glucose tolerance; acarbose use also reduced by 49% the development of cardiovascular events

BMI = body mass index; FPG = fasting plasma glucose; FPI = fasting plasma insulin; HbA_{1c} = glycated hemoglobin; OGTT = oral glucose tolerance test; PPG = postprandial glucose; STOP-NIDDM = Study to Prevent Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Acarbose administration can be an option for the treatment of type 2 diabetes; it is effective and tolerated as monotherapy and as an add-on to other antidiabetic drug treatment in patients with uncontrolled type 2 diabetes and in patients where metabolic control is apparently good due to its positive effect on postprandial hyperglycemia.

For all the considerations reported herein, when current therapy is not adequate to obtain glycemic control, this review suggests that acarbose could be an option as monotherapy and as an add-on to other antidiabetic drug treatment, especially when postprandial hyperglycemia is the main concern.

5. Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med)

- *Studien ausschließlich einzeln berichtet; ohne meta-analytische Ergebniserzeugung*
- *augenscheinlich wurden nur Studien eingeschlossen, die einen Score von mehr als 3 hatten → eine explizite Qualitätsbewertung der einzelnen Studien erfolgt nicht.*

Gross JL et al., 2011 [56].

Effect of Antihyperglycemic Agents Added to Metformin and a Sulfonylurea on Glycemic Control and Weight Gain in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis

1. Fragestellung

To compare the efficacy of add-on antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes that is not controlled with metformin and a sulfonylurea.

2. Methodik

Population: patients with type 2 diabetes (when blood glucose control is not achieved by using metformin and a sulfonylurea)

Intervention/ Komparator: compared the effects of adding a third noninsulin antihyperglycemic agent or insulin to another agent or placebo in patients who were already receiving metformin and a sulfonylurea

Endpunkt: HbA_{1c} level, change in weight, and frequency of severe hypoglycemia

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Dezember 2010 (in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS, and

ClinicalTrials.gov

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18 RCTs (n=4.535)

Qualitätsbewertung der Studien: evaluated risk for bias according to the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) recommendations

Heterogenität: We used the Cochran Q test to evaluate heterogeneity between studies and considered a threshold P value less than 0.1 as statistically significant. We also did I2 testing to evaluate the magnitude of the heterogeneity between studies

3. Ergebnisdarstellung

9 studies compared active drugs (noninsulin antihyperglycemic agents or insulins) with placebo, and **10 trials** compared noninsulin antihyperglycemic agents with insulins.

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien

Nine studies reported adequate randomization, 0 were stopped early, and 15 did not specify whether data collectors and outcome assessors were blinded to study data. There was no evidence of publication bias when HbA1c level was used as an outcome

Study, Year (Reference)	Concealment of Randomization	Stopped Early	Patients Blinded	Health Care Providers Blinded	Data Collectors Blinded	Outcome Assessors Blinded
Lam et al, 1998 (16)	Not informed	No	Yes	Yes	Not informed	Not informed
Ko et al, 2001 (17)	Not informed	No	No	No	Not informed	Not informed
Yale et al, 2001 (18)	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Dalley et al, 2004 (19)	Not informed	No	Yes	Yes	Not informed	Not informed
Heine et al, 2005 (20)	Yes	No	No	No	Not informed	Not informed
Kendall et al, 2005 (21)	Not informed	No	Yes	Yes	Not informed	Not informed
Ko et al, 2006 (22)	Not informed	No	No	No	Not informed	Not informed
Rosenstock et al, 2006 (23)	Not informed	No	No	No	Not informed	Not informed
Hermansen et al, 2007 (24)	Yes	No	Yes	Yes	Not informed	Not informed
Nauck et al, 2007 (25)	Yes	No	No	No	Not informed	Not informed
Reynolds et al, 2007 (26)	Not informed	No	No	No	Not informed	Not informed
Dorkhan et al, 2008 (27)	Not informed	No	No	No	Not informed	Not informed
Kadoglou et al, 2008 (28)	Not informed	No	No	No	Not informed	Not informed
Bergental et al, 2009 (29)	Yes	No	No	No	Not informed	Not informed
Blickle et al, 2009 (30)	Yes	No	No	No	Not informed	Not informed
Hartemann-Heurtier et al, 2009 (31)	Yes	No	No	No	Not informed	Not informed
Russell-Jones et al, 2009 (32)	Yes	No	No	No	No	No
Rosenstock et al*	Yes	No	No	No	No	No

Ergebnisse aus "direkter Meta-Analyse"

Reports, n	Intervention	Weighted Mean Difference (95% CI) in HbA _{1c} Level, %	Weighted Mean Difference (95% CI) in Weight, kg	Severe Hypoglycemic Episodes (Events/Total), n/n	
				Intervention	Placebo or Insulin
Noninsulin antihyperglycemic agents or insulins vs. placebo					
9*	All agents	-0.96 (-1.11 to -0.81)	0.37 (-1.46 to 2.20)	8/1233	0/1016
2	Insulin	-0.71 (-0.95 to -0.47)	2.31 (0.13 to 4.48)	2/335	0/222
3†	Thiazolidinediones	-1.15 (-1.35 to -0.95)	2.40 (-1.55 to 6.45)	0/278	0/277
1	Acarbose	-0.69 (-1.16 to -0.04)	-0.95 (-1.30 to -0.12)	1/41	0/40
2	GLP-1 agonists	-1.04 (-1.24 to -0.85)	-1.40 (-2.90 to 0.08)	5/466	0/361
1	DPP-4 inhibitors	-0.89 (-1.11 to -0.67)	NA	0/113	0/116
Noninsulin antihyperglycemic agents vs. insulins					
10‡	All agents	0.29 (0.06 to 0.51)	-1.90 (-3.73 to -0.06)	6/553	15/566
6§	Thiazolidinediones	0.22 (0.07 to 0.37)	1.67 (0.98 to 2.36)	3/415	9/421
1	Acarbose	0.20 (-0.60 to 1.00)	NA	NA	NA
3	GLP-1 agonists	0.10 (-0.28 to 0.42)	-4.99 (-5.90 to -4.18)	3/138	6/145

DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; NA = not available.
 * Six studies reported a change in body weight.
 † One study reported a change in body weight, and 2 studies reported hypoglycemic episodes.
 ‡ Nine studies reported a change in body weight.
 § Five studies reported a change in body weight.

Ergebnisse aus "Network Meta-analysis"

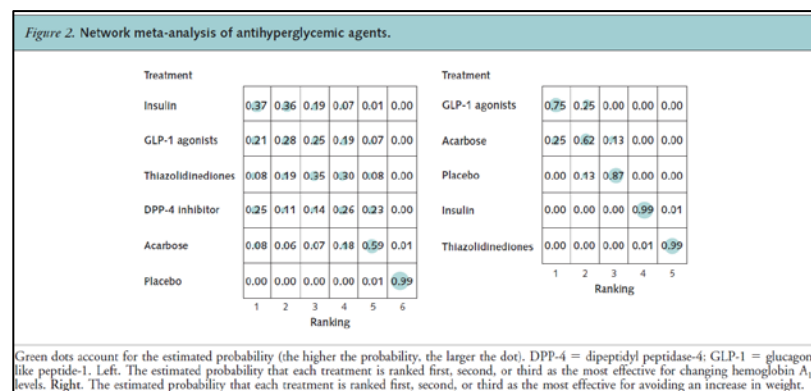
Table 3. Network Meta-analysis Comparing All Noninsulin Antihyperglycemic Agents and Insulins: Mean Changes in HbA_{1c} Level and Weight

Treatment	Change in HbA _{1c} Level (95% CrI), %				
	Placebo	GLP-1 Agonists	Insulin	Thiazolidinediones	DPP-4 Inhibitors
Placebo	-	-	-	-	-
GLP-1 agonists	-1.01 (-1.38 to -0.66)	-	-	-	-
Insulin	-1.08 (-1.41 to -0.77)	-0.07 (-0.41 to 0.25)	-	-	-
Thiazolidinediones	-0.95 (-1.27 to -0.66)	0.05 (-0.35 to 0.41)	0.12 (-0.16 to 0.41)	-	-
DPP-4 inhibitors	-0.94 (-1.58 to -0.36)	0.07 (-0.6 to 0.67)	0.14 (-0.51 to 0.77)	0.01 (-0.67 to 0.69)	-
Acarbose	-0.70 (-1.33 to -0.08)	0.31 (-0.4 to 1.03)	0.38 (-0.28 to 1.06)	0.25 (-0.39 to 0.93)	0.24 (-0.56 to 1.13)

Treatment	Change in Weight (95% CrI), kg				
	Placebo	GLP-1 Agonists	Insulin	Thiazolidinediones	DPP-4 Inhibitors
Placebo	-	-	-	-	-
GLP-1 agonists	-1.63 (-2.71 to -0.60)	-	-	-	-
Insulin	2.84 (1.76 to 3.90)	4.47 (3.71 to 5.26)	-	-	-
Thiazolidinediones	4.25 (2.76 to 5.66)	5.89 (4.54 to 7.2)	1.42 (0.29 to 2.55)	-	-
DPP-4 inhibitors	NA	NA	NA	NA	-
Acarbose	-0.96 (-2.77 to 0.73)	0.67 (-1.37 to 2.63)	-3.79 (-5.91 to -1.88)	-5.21 (-7.53 to -2.98)	NA

CrI = credible interval; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; NA = not available.

Figure 2 (s.u.) summarizes the estimated probability that a given drug class is the next best one to reduce levels of HbA_{1c} (left) or to avoid weight gain (right), given available trial data.



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- This analysis of 18 trials found that all other available drugs decreased hemoglobin A_{1c} levels about equally when added to metformin and a sulfonylurea, without any clear between-drug differences → overall reduction of HbA_{1c} level of 0.96%

	<ul style="list-style-type: none">• Insulin was associated with more weight gain and hypoglycemia• Available evidence suggests no clear differences in benefit between drugs when adding a third agent to metformin and a sulfonylurea. The choice should be based on patient preferences and characteristics. <p>5. <i>Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med)</i></p> <ul style="list-style-type: none">– <i>Most trials were short, trial quality varied, and many comparisons of effect were indirect.</i>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Leitlinien

<p>American Diabetes Association, 2017 [4]. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017.</p>	<p>The American Diabetes Association’s (ADA’s) “Standards of Medical Care in Diabetes” is intended to provide clinicians, patients, researchers, payers, and other interested individuals with the components of diabetes care, general treatment goals, and tools to evaluate the quality of care.</p>
	<p>Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standards of Care: ADA position statement that provides key clinical practice recommendations. The PPC performs an extensive literature search and updates the Standards annually based on the quality of new evidence. • ADA’s “Standards of Medical Care in Diabetes,” position statements, and scientific statements undergo a formal review process by ADA’s Professional Practice Committee (PPC) and the Executive Committee of the Board of Directors. • The Professional Practice Committee (PPC) of the American Diabetes Association (ADA) is responsible for the “Standards of Medical Care in Diabetes” position statement, referred to as the “Standards of Care.” • The PPC is a multidisciplinary expert committee comprised of physicians, diabetes educators, registered dietitians, and others who have expertise in a range of areas, including adult and pediatric endocrinology, epidemiology, public health, lipid research, hypertension, preconception planning, and pregnancy care. • For the current revision, PPC members systematically searched MEDLINE for uman studies related to each section • and published since 1 January 2016. Recommendations were revised based on new evidence or, in some cases, to clarify the prior recommendation or match the strength of the wording to the strength of the evidence.

Table 1—ADA evidence-grading system for “Standards of Medical Care in Diabetes”

Level of evidence	Description
A	<p>Clear evidence from well-conducted, generalizable randomized controlled trials that are adequately powered, including</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis <p>Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by the Centre for Evidence-Based Medicine at the University of Oxford</p> <p>Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
B	<p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies <p>Supportive evidence from a well-conducted case-control study</p>
C	<p>Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from randomized clinical trials with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports <p>Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation</p>
E	Expert consensus or clinical experience

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

- Metformin, if not contraindicated and if tolerated, is the preferred initial pharmacologic agent for the treatment of type 2 diabetes. **A**
- Long-term use of metformin may be associated with biochemical vitamin B12 deficiency, and periodic measurement of vitamin B12 levels should be considered in
- metformin-treated patients, especially in those with anemia or peripheral neuropathy. **B**
- Consider initiating insulin therapy (with or without additional agents) in patients with newly diagnosed type 2 diabetes who are symptomatic and/or have A1C $\geq 10\%$ (86 mmol/mol) and/or blood glucose levels ≥ 300 mg/dL (16.7 mmol/L). **E**
- If non-insulin monotherapy at maximum tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target over 3 months, then add a second oral agent, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, or basal insulin. **A**
- A patient-centered approach should be used to guide the choice of pharmacological agents. Considerations include efficacy, cost, potential side effects, weight, comorbidities, hypoglycemia risk, and patient preferences. **E**
- For patients with type 2 diabetes who are not achieving glycemic goals, insulin therapy should not be delayed. **B**
- In patients with long-standing suboptimally controlled type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular

disease, empagliflozin or liraglutide should be considered as they have been shown to reduce cardiovascular and all-cause mortality when added to standard care. Ongoing studies are investigating the cardiovascular benefits of other agents in these drug classes. **B**

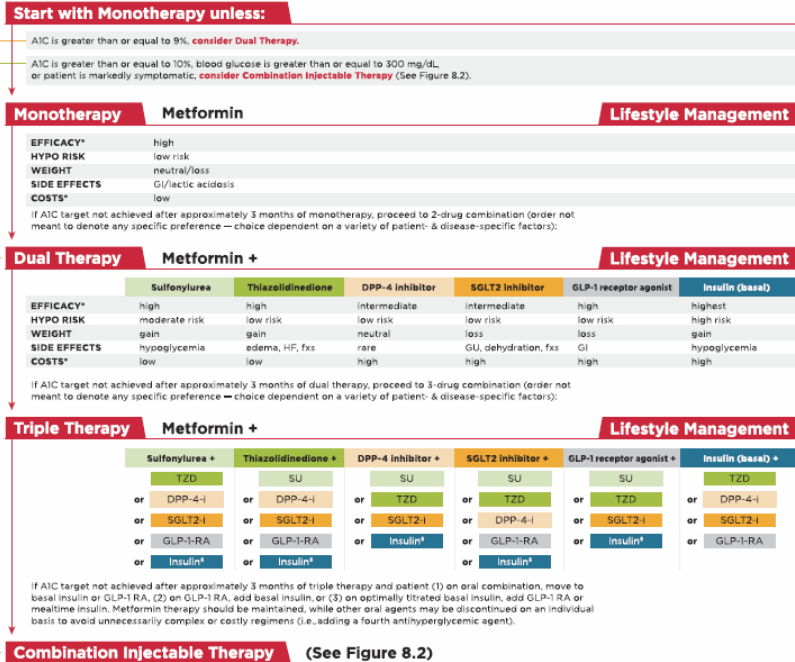


Figure 8.1—Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations. The order in the chart was determined by historical availability and the route of administration, with injectables to the right; it is not meant to denote any specific preference. Potential sequences of antihyperglycemic therapy for patients with type 2 diabetes are displayed, with the usual transition moving vertically from top to bottom (although horizontal movement within therapy stages is also possible, depending on the circumstances). DPP-4-i, DPP-4 inhibitor; fxs, fractures; GI, gastrointestinal; GLP-1 RA, GLP-1 receptor agonist; GU, genitourinary; HF, heart failure; Hypo, hypoglycemia; SGLT2-i, SGLT2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione. *See ref. 21 for description of efficacy and cost categorization. §Usually a basal insulin (NPH, glargine, detemir, degludec). Adapted with permission from Inzucchi et al. (21).

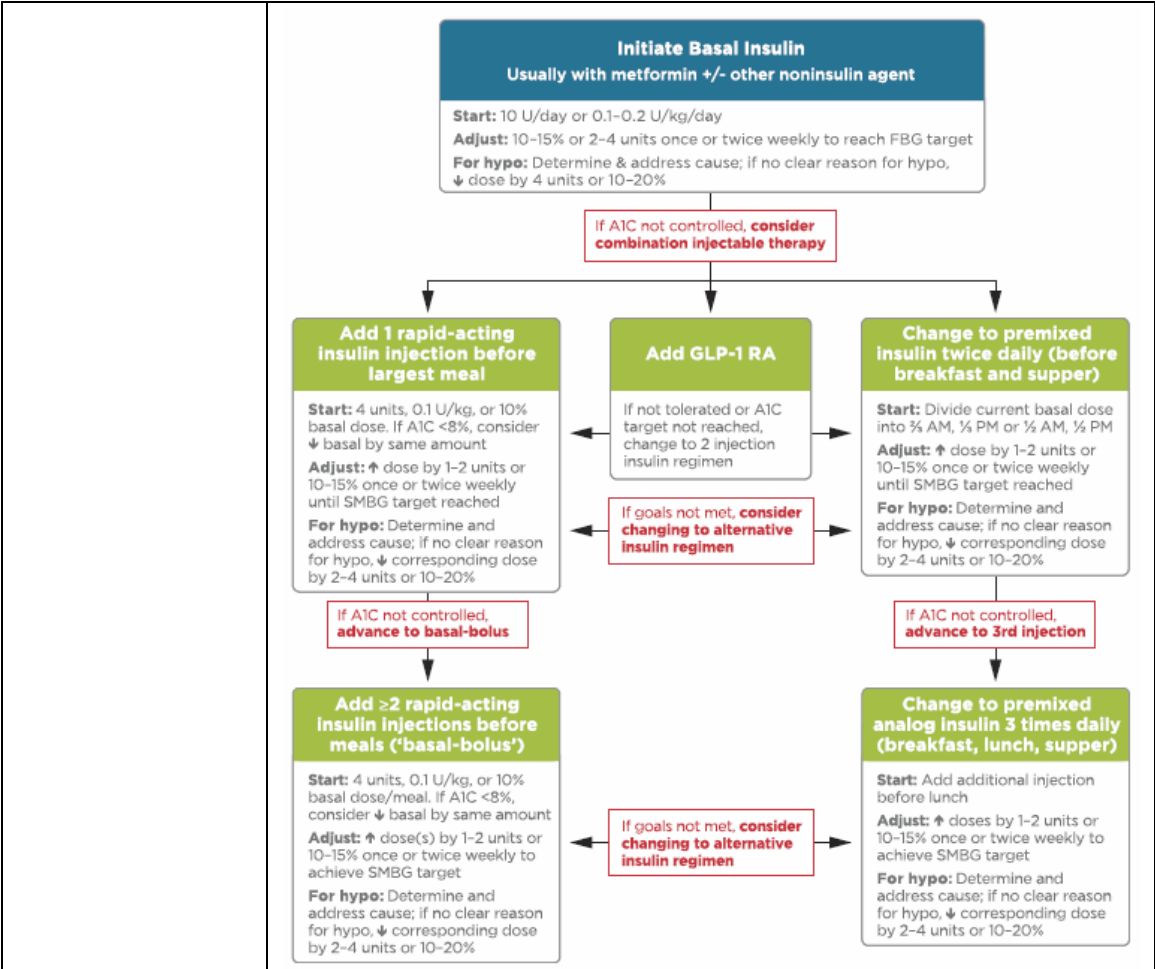


Figure 8.2—Combination injectable therapy for type 2 diabetes. FBG, fasting blood glucose; GLP-1 RA, GLP-1 receptor agonist; hypo, hypoglycemia. Adapted with permission from Inzucchi et al. [21].

Nationale Versorgungs-Leitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes, 2014 [8].
Version 4.
August 2013
(Stand: November 2014)

- S3 Leitlinie - Nationale VersorgungsLeitlinie von den Trägerorganisationen ‚Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften‘
 - Gültigkeit: ... bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 01. August 2018 gültig.
 - Patientenpopulation: Typ-2-Diabetes
 - Ziel war es auf nationaler Ebene bestehende Leitlinien zusammenzuführen und mit den beteiligten Fachgesellschaften einen Konsens zu den Eckpunkten der Therapie des Typ-2-Diabetes zu erreichen.
- Version 4, November 2014: Redaktionelle Korrekturen** sowie Änderung eines Satzes auf S. 90 unter der Überschrift „Durchführung des oGTT“ (alt: „Bei Laboreinsendung ist auf eine effektive Hemmung der Glykolyse in den Erythrozyten durch Verwendung von NaF-beschichteten Röhrchen zu achten.“; neu: „Bei Laboreinsendung ist auf eine effektive Hemmung der Glykolyse in den Erythrozyten durch Verwendung von Blutentnahmeröhrchen mit NaF und einem zusätzlichen

Glykolyseinhibitor wie z. B. Citrat/Citratpuffer zu achten [172; 173].“

Methodik

(Details zur Methodik im Leitlinien-Report, Version 1, Jan 2014)

Grundlage der Leitlinie

- Unter Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N, der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [36], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [37], des „Leitlinien-Manuals“ von AWMF und ÄZQ [38], der Empfehlungen des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [39; 40], des Deutschen Instrumentes zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) [41], sowie des AWMF-Regelwerks Leitlinien [42].
- Systematische Recherche nach Leitlinien, Konsensusverfahren, Bewertung von ausgewählten, aktuellen RCT → Auswahl der Leitlinien erfolgt in 3 Schritten:
 - Auswahl potentieller Leitlinien entsprechend definierter Fragestellung
 - Methodische Qualitätsüberprüfung I der LL
 - Methodische Qualitätsüberprüfung II durch Domäne 3 des DELBi Instruments der LL
- Suchzeitraum: inkl. 2012

GoR:

Die in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben (www.versorgungsleitlinien.de), soweit möglich an der Einteilung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org/).“

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [35]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑
		„soll nicht“	↓↓
B	Empfehlung	„sollte“	↑
		„sollte nicht“	↓
0	Offen	„kann“	↔

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-1 Bei der Indikationsstellung zur Therapie sollen die Symptome und das individuelle Risiko für die Entwicklung von Komplikationen, (Ko-)Morbidität, Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität, Patientenpräferenz und soziales Umfeld (siehe Empfehlung 2-2) des Patienten berücksichtigt werden.	↑↑↑
4-2 Ist eine Therapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes indiziert, sollte zunächst dem Algorithmus A. 2 „Grundzüge der Behandlung des Typ-2-Diabetes“ gefolgt werden. Im Weiteren gilt entweder der Algorithmus zur differenzierten Pharmakotherapie von AkdÄ und DEGAM oder alternativ derjenige von DDG und DGIM (beide im Algorithmus A. 5) inklusive der jeweiligen Begründungen.	↑

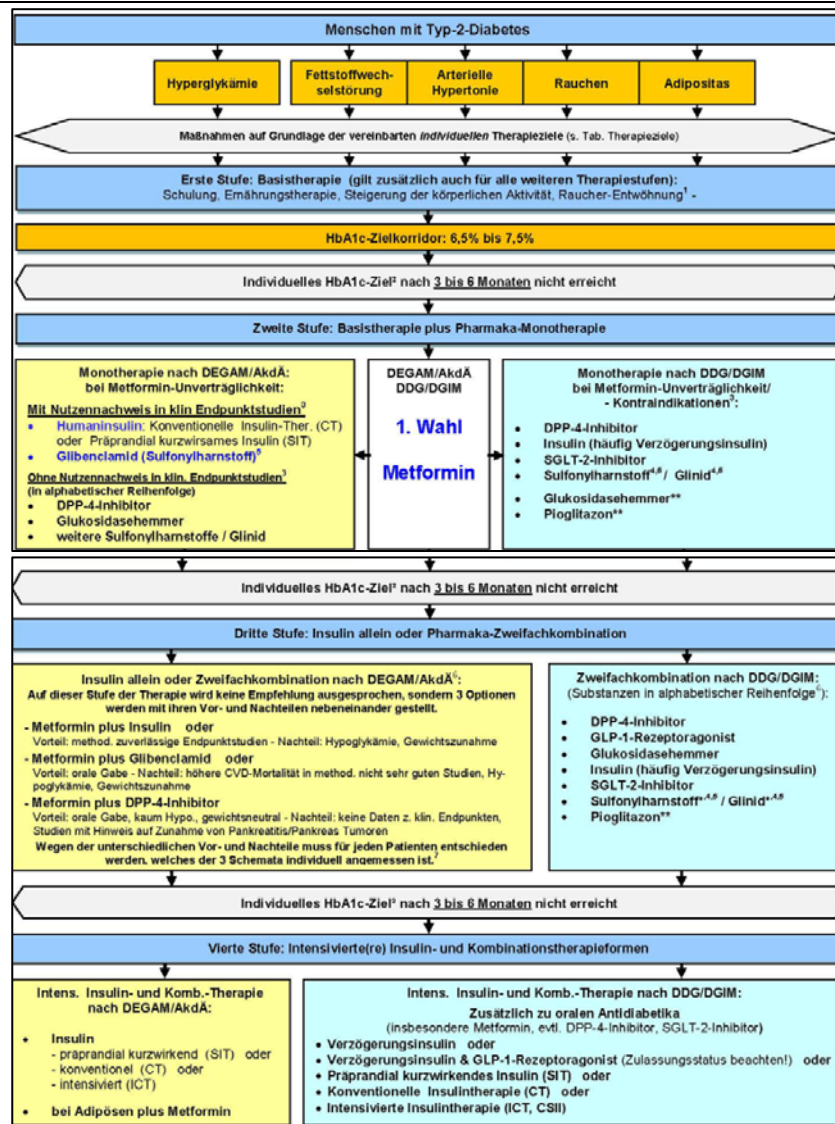
Algorithmus A. 2: Grundzüge der Behandlung des Typ-2-Diabetes



a. Empfehlungen - Pharmakotherapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-1 Bei der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes sollte einem der beiden Algorithmen – von AkdÄ und DEGAM (gelb unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) bzw. von DDG und DGIM (türkis unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) gefolgt werden.	↑

Algorithmus: Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes



(Hinweis: Weitere Details bzw. Ausführungen zum Algorithmus finden sich in der LL)

- Therapiealgorithmus von DEGAM und AkdÄ (gelb)
- Therapiealgorithmus von DDG und DGIM (blau)

Aufgrund unterschiedlicher Konzepte der Experten der die Inhalte der NVL verantwortenden Organisationen – inklusive unterschiedlicher Interpretation und unterschiedlicher klinischer Gewichtung der berücksichtigten Evidenz – konnte bei einzelnen Schritten der Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes keine Einigung erreicht werden. DDG und DGIM empfehlen ab Stufe 2 des Therapiealgorithmus ein in einigen Punkten vom gemeinsamen Vorschlag der AkdÄ und der DEGAM abweichendes therapeutisches Vorgehen. Die diesbezüglichen Divergenzen der DDG/DGIM und DEGAM/AkdÄ sind transparent in einem Algorithmus getrennt (farblich sichtbar) dargestellt und kommentiert.

Orale Antidiabetika

Orale Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte

- Metformin

Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate, wird heute Metformin als Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen. Bei nicht ausreichender Senkung der Plasmaglukose sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden (Algorithmus von AkdÄ und DEGAM) oder es kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus von DDG und DGIM).

Als sehr häufige Nebenwirkungen treten gastrointestinale Beschwerden auf, Geschmacksveränderungen werden als häufige Nebenwirkungen genannt. Kontraindikationen sind wegen des Risikos von letalen Laktatazidosen besonders sorgfältig zu beachten.

- Sulfonylharnstoffe (SH)

Die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte für bestimmte Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) nachgewiesen werden... . Sulfonylharnstoffe sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen für diesen Wirkstoff aufweisen. Als häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu nennen, gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen.

Orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte

- Alpha-Glukosidasehemmer

Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmaglukose-senkende Wirkung. Häufig treten vor allem bei Therapiebeginn unerwünschte Wirkungen in Form von gastrointestinalen Beschwerden mit Völlegefühl, Flatulenz und Bauchkrämpfen auf. Diese sind reversibel und in der Regel vermeidbar. Bei Kombination mit Metformin treten diese Nebenwirkungen gehäuft auf.

- DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine)

Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen besitzen DPP-4-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Gastrointestinale Nebenwirkungen kommen häufig, eine gesteigerte Infekthäufigkeit gelegentlich vor und

können zum Absetzen der Medikation durch den Patienten führen.

- SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)

Dapagliflozin, als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren, wirkt antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glukosereabsorption. Auf Grund dieses Wirkmechanismus kommt es neben der Blutglukosesenkung (Senkung des HbA1c im Vergleich mit Placebo um 0,54 bis 0,68 %) zu einem Gewichtsverlust (im Mittel um 2 bis 3 kg) sowie zur Reduktion des Blutdrucks (im Mittel 4 mmHg systolisch, 2 mmHg diastolisch).

Die antihyperglykämische Effektivität ist abhängig von der Nierenfunktion (eGFR). Bei Nierenfunktionseinschränkung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) wird der Einsatz von Dapagliflozin wegen nachlassender Effektivität nicht mehr empfohlen. Die Gabe von Dapagliflozin wird bei mit Schleifendiuretika therapierten Patienten nicht empfohlen, um eine Volumendepletion zu vermeiden.

Insbesondere danach sowie bei gleichzeitiger Einnahme von Schleifendiuretika können die Patienten durch Flüssigkeitsverlust und Kreatininanstieg (bei über 65-Jährigen in 2,5 % vs. 1,1 % unter Placebo) bedroht werden.

- Glinide

Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer. Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden.

- Glitazone (Thiazolidendione)

Der Vertrieb von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profiles am 01.11.2010 eingestellt. Pioglitazon kann nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses seit April 2011 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden.

Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der prä- und postprandialen Plasmaglukosespiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA1c. In Anbetracht des Nebenwirkungsspektrums und des unzureichenden Wirksamkeitsnachweises im Hinblick auf klinische Endpunkte ist Pioglitazon nur in Ausnahmen (z. B.

Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) zu empfehlen.

Insulintherapie: Indikation und Schemata

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-2 Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.	↔
6-3 Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern.	↑

Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Bei initialer Stoffwechseldekompensation kann eine primäre Insulintherapie, gegebenenfalls temporär, erforderlich sein.

Insulintherapieschemata → Es stehen fünf Formen der Insulintherapie zur Wahl:

- **BOT**: Basalunterstützte orale Therapie = Basalinsulin z. B. vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika;
- **CT**: Konventionelle Insulintherapie mit 1 bis 2 Injektionen eines Mischinsulins (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- **SIT**: Supplementäre Insulintherapie mit präprandialen Injektionen ohne Basalinsulin (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- **ICT**: Intensivierte konventionelle Insulintherapie mit präprandialen Injektionen mit Basalinsulin, (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- **BOT mit GLP-1-Rezeptoragonisten.**

Die bei Typ-1-Diabetes eingesetzte kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) kann im Rahmen einer Einzelfallentscheidung eine Rolle spielen.

Vor Einleitung einer Insulintherapie muss der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Selbstkontrolle der Plasmaglukose praktiziert und dokumentiert werden.

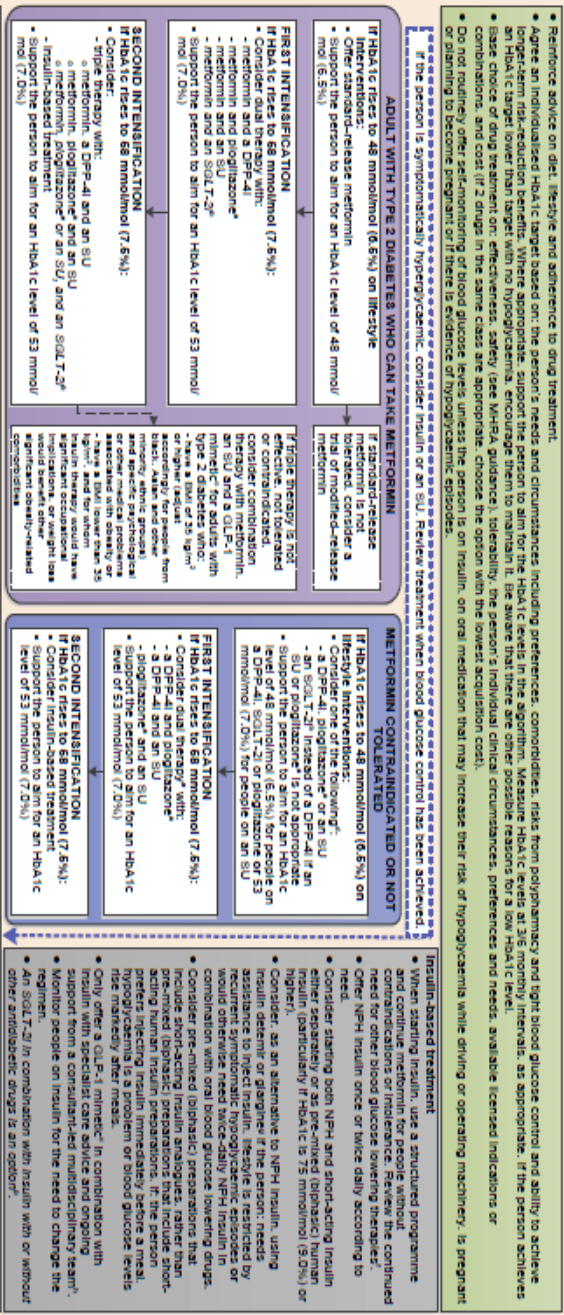
Kombinationstherapie von Insulin und oralen (bzw. parenteralen)

Wenn die Möglichkeiten der Basistherapie (körperliche Bewegung, ausgewogene Ernährung, Gewichtsabnahme, Stressbewältigung) für das Individuum ausgeschöpft sind, ist bei entsprechender Verträglichkeit und unter Berücksichtigung der Kontraindikation die Behandlung mit Metformin effektiv und effizient. Wegen der chronischen Progression der Erkrankung ist häufig zur Erreichung des individuellen Therapieziels und zur Minimierung schwerer Nebenwirkungen eine Kombination mit oralen Antidiabetika oder der Injektion plasmaglukosesenkender

	<p>Pharmaka notwendig. Im Verlauf der Erkrankung benötigen viele Menschen mit Typ-2-Diabetes zur Erreichung ihres Therapieziels Insulin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen plasmaglukosesenkenden Prinzipien. Die Wahl der Therapiekombinationen oder der verschiedenen Insulintherapiemöglichkeiten ist nicht mit klinischen Endpunkten belegt. Daher richtet sich die Auswahl von Kombinationstherapie oder Insulinmonotherapie nach Patientenpräferenzen, individueller Verträglichkeit und Kontraindikationen, Hypoglykämierisiko, Körpergewicht, und der Heterogenität der Erkrankung. Jede Therapieform ist häufig zeitlich begrenzt und bedarf einer Therapieeskalation oder Modifikation im Laufe der Erkrankung und sollte stets die Reduktion des gesamten kardiovaskulären Risikos des Einzelnen berücksichtigen.</p> <p><u>Parenterale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte</u></p> <p>GLP-1-Rezeptorgonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga)</p> <p>Die plasmaglukosesenkende Wirkung und die Verminderung des HbA1c ist für die GLP-1- Rezeptoragonisten (Exenatide, Exenatide LAR, Liraglutid und Lixisenatide) in klinischen Studien gezeigt worden. GLP-1-Rezeptoragonisten besitzen aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.</p> <p><i>Hinweise durch FB Med</i></p> <p><i>Keine Verknüpfung der Empfehlungen mit der Literatur</i></p> <p><i>Keine Angabe von LoE</i></p>
<p>NICE, 2015 [111].</p> <p>Type 2 diabetes in adults: management.</p> <p>Updated May 2017</p>	<p><i>This guidance is an update of NICE guideline CG87 (published May 2009) and replaces it.</i></p> <p>Methodik</p> <p>Update information</p> <p>April 2016: Text on sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors was added to the section on initial drug treatment. The algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes was also updated to revise footnote b with links to relevant NICE guidance on SGLT-2 inhibitors, and new information on SGLT-2 inhibitors was also added to the box on action to take if metformin is contraindicated or not tolerated.</p> <p>December 2016: The algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes was updated to include reference to NICE TA418 on dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes.</p> <p>July 2016: Recommendation 89 has been reworded to clarify the role of GPs in referring people for eye screening and also to add information on when this should happen. Minor corrections to project team lists.</p> <p>This guideline updates and replaces NICE guideline CG87, NICE</p>

	<p>guideline CG66, NICE technology appraisal guidance 248 and NICE technology appraisal guidance 203.</p> <p>Recommendations are marked as [new 2015], [2015], [2009] or [2009, amended 2015]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [new 2015] indicates that the evidence has been reviewed and the recommendation has been added or updated. • [2015] indicates that the evidence has been reviewed but no change has been made to the recommended action. • [2009] indicates that the evidence has not been reviewed since 2009. • [2009, amended 2015] or [2009, amended 2016] indicates that the evidence has not been reviewed since 2009, but either changes have been made to the recommendation wording that change the meaning or NICE has made editorial changes to the original wording to clarify the action to be taken (see below). <p>GRADE was used to assess the quality of evidence for the selected outcomes as specified in 'The guidelines manual (2012)'</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p>

Algorithm for blood glucose lowering therapy



Update 2015

Abbreviations: *DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; SU, sulphonylurea; pioglitazone, pioglitazone; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; SU, sulphonylurea; metformin, metformin; DPP-4i, inhibitors; GLP-1i, mimetics and analogues refer to these groups of drugs as a class wide.

a. When prescribing pioglitazone, exercise particular caution if the person is at high risk of the adverse effects of the drug. Pioglitazone is associated with an increased risk of heart failure, bladder cancer and bone fracture. Known risk factors for heart failure include: a history of heart failure, hypertension, chronic kidney disease, aortic stenosis, atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, and a history of heart failure. The person should be monitored for heart failure symptoms. If the person has a history of heart failure, pioglitazone should not be prescribed. If the person has a history of heart failure, pioglitazone should not be prescribed. If the person has a history of heart failure, pioglitazone should not be prescribed.

b. The NICE technology appraisal guidance 2008 § 41, 316 and 320 on dapagliflozin, canagliflozin and empagliflozin, respectively. All three SGLT-2i inhibitors are recommended as options in dual therapy, monotherapy or not-to-be used. Single and combination therapy with SGLT-2i inhibitors should be considered as options in dual therapy, monotherapy or not-to-be used. Single and combination therapy with SGLT-2i inhibitors should be considered as options in dual therapy, monotherapy or not-to-be used. Single and combination therapy with SGLT-2i inhibitors should be considered as options in dual therapy, monotherapy or not-to-be used. Single and combination therapy with SGLT-2i inhibitors should be considered as options in dual therapy, monotherapy or not-to-be used.

c. Only consider GLP-1i mimetic therapy if the person has a biochemical evidence of insulin deficiency. In adults with type 2 diabetes, however, insulin should only be prescribed if the person has a BMI of ≥ 35 kg/m² or blood glucose levels rise markedly after meals. In people with symptoms of diabetic ketoacidosis, even if plasma glucose levels are near normal.

d. The aim of the drugs in dual therapy should be introduced in a stepwise manner, checking for tolerability and effectiveness with each drug.

e. The aim of the drugs in dual therapy should be introduced in a stepwise manner, checking for tolerability and effectiveness with each drug.

f. The aim of the drugs in dual therapy should be introduced in a stepwise manner, checking for tolerability and effectiveness with each drug.

g. The aim of the drugs in dual therapy should be introduced in a stepwise manner, checking for tolerability and effectiveness with each drug.

h. A consultant-led multidisciplinary team may include a wider range of staff based in primary, secondary and community care.

SIGN, 2013 [118].

Management of diabetes

A national clinical guideline (116)

This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of diabetes.

Methodik

Grundlage der Leitlinie: Literaturrecherche

Suchzeitraum: 2004-2008 (als Update der Version 55; Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite)

SIGN guidelines are developed using an explicit methodology based on three core principles:

- Development is carried out by multidisciplinary, nationally

representative groups

- A systematic review is conducted to identify and critically appraise the evidence
- Recommendations are explicitly linked to the supporting evidence.

SIGN guidelines are based on a systematic review of the evidence, undertaken by guideline development group members, with support from the SIGN Executive. A detailed description of SIGN’s methodology is given in our handbook. This was originally our 50th guideline – and is therefore commonly referred to as SIGN50.

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1**	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1*	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁺	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High quality systematic reviews of case control or cohort studies
2**	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2*	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁺	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1**, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1*, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2**, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1** or 1*
C	A body of evidence including studies rated as 2*, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2**
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2*
GOOD PRACTICE POINTS	
<input checked="" type="checkbox"/>	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

	<p>1st LINE OPTIONS in addition to lifestyle measures: START ONE OF</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>Metformin (MF)</p> <p>Sulphonylurea* (SU)</p> <ul style="list-style-type: none"> • If intolerant of metformin or • If weight loss/osmotic symptoms </div> <p style="text-align: center;">Review and if not reaching target move to 2nd line</p> <p>2nd LINE OPTIONS in addition to lifestyle measures, adherence to medication and dose optimisation; ADD ONE OF</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>Sulphonylurea* (SU)</p> <p>Thiazolidinedione* (in the EU only pioglitazone is licensed)</p> <ul style="list-style-type: none"> • If hypos a concern (eg driving, occupational hazards, at risk of falls) and • If no congestive heart failure </div> <p style="text-align: center;">Review and if not reaching target move to 3rd line</p> <p>3rd LINE OPTIONS in addition to lifestyle measures, adherence to medication and dose optimisation; ADD OR SUBSTITUTE WITH ONE OF</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> <p>ORAL (continue MF/SU if tolerated)</p> <p>Thiazolidinedione* (in the EU only pioglitazone is licensed) If no congestive heart failure</p> <p>DPP-IV inhibitor* If weight gain a concern</p> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> <p>INJECTABLE (if willing to self inject; continue MF/SU if tolerated)</p> <p>Insulin* (inject before bed)</p> <ul style="list-style-type: none"> • If osmotic symptoms/raising HbA1c; NPH insulin initially • If hypos a concern, use basal analogue insulin as an alternative • Add prandial insulin with time if required <p>GLP-1 agonists*</p> <ul style="list-style-type: none"> • If BMI > 30 kg/m² • If a desire to lose weight • Usually < 10 years from diagnosis </td> </tr> </table>	<p>ORAL (continue MF/SU if tolerated)</p> <p>Thiazolidinedione* (in the EU only pioglitazone is licensed) If no congestive heart failure</p> <p>DPP-IV inhibitor* If weight gain a concern</p>	<p>INJECTABLE (if willing to self inject; continue MF/SU if tolerated)</p> <p>Insulin* (inject before bed)</p> <ul style="list-style-type: none"> • If osmotic symptoms/raising HbA1c; NPH insulin initially • If hypos a concern, use basal analogue insulin as an alternative • Add prandial insulin with time if required <p>GLP-1 agonists*</p> <ul style="list-style-type: none"> • If BMI > 30 kg/m² • If a desire to lose weight • Usually < 10 years from diagnosis 	<p>Prescribers should refer to the British National Formulary (www.bnf.org) and the Scottish Medicines Consortium (www.scottishmedicines.org.uk) for updated guidance on licensed indications, full contraindications and monitoring requirements.</p> <p>Usual approach</p> <p>Alternative approach, special considerations</p> <p>* Continue medication if EITHER individualised target achieved OR HbA1c falls > 0.5% (0.5 mmol/mol) in 3-6 months</p>
<p>ORAL (continue MF/SU if tolerated)</p> <p>Thiazolidinedione* (in the EU only pioglitazone is licensed) If no congestive heart failure</p> <p>DPP-IV inhibitor* If weight gain a concern</p>	<p>INJECTABLE (if willing to self inject; continue MF/SU if tolerated)</p> <p>Insulin* (inject before bed)</p> <ul style="list-style-type: none"> • If osmotic symptoms/raising HbA1c; NPH insulin initially • If hypos a concern, use basal analogue insulin as an alternative • Add prandial insulin with time if required <p>GLP-1 agonists*</p> <ul style="list-style-type: none"> • If BMI > 30 kg/m² • If a desire to lose weight • Usually < 10 years from diagnosis 			
	<p>A An HbA1c target of 7.0% (53 mmol/mol) among people with type 2 diabetes is reasonable to reduce risk of microvascular disease and macrovascular disease. A target of 6.5% (48 mmol/mol) may be appropriate at diagnosis. Targets should be set for individuals in order to balance benefits with harms, in particular hypoglycaemia and weight gain.</p>			
	<p><i>DIPEPTIDYL peptidase-4 inhibitors</i></p> <p>A DPP-4 inhibitors may be used to improve blood glucose control in people with type 2 diabetes.</p> <p>GLYCAEMIC CONTROL</p> <p>Compared with placebo, sitagliptin, vildagliptin and saxagliptin were shown to be effective at lowering HbA1c by 0.7% (7.65 mmol/mol), 0.6% (6.56 mmol/mol) and 0.6% (6.56 mmol/mol) respectively.²⁷⁸⁻²⁸⁰ These data include studies where DPP-4 inhibitors have been used as monotherapy v placebo,²⁷⁸⁻²⁸⁰ dual therapy in combination with metformin, sulphonylurea or thiazolidinedione v placebo²⁷⁸⁻²⁸⁰ and for sitagliptin as triple therapy in combination with metformin and sulphonylurea.²⁸¹</p> <p style="text-align: right;">1**</p>			

The glucose-lowering effect of sitagliptin (100 mg/day) added to metformin (1.5 g/day) in a 52 week study was equivalent (non-inferior) to combination therapy with glipizide 10 mg/day and metformin 1.5 g/day.²⁸² The glucose-lowering effects of vildagliptin compared with other oral agents have demonstrated similar (non-inferior) glucose-lowering over 6-24 months in the following treatment comparisons: vildagliptin 100 mg/day versus either metformin 2 g/day^{278, 283} pioglitazone 30 mg/day²⁷⁸ or rosiglitazone 8 mg/day.²⁸⁴ Similar glucose-lowering was also demonstrated when vildagliptin 100 mg/day or other agents (pioglitazone 30 mg/day²⁸⁵ or glimepiride 6 mg/day) were used in combination with metformin ≥ 1.5 /day.²⁸⁶

1+

Alpha-glucosidase inhibitors

B Alpha-glucosidase inhibitors can be used as monotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes if tolerated.

Acarbose monotherapy reduces HbA1c when compared with placebo.^{249, 269, 288} One meta-analysis reported lowering by 0.8% (8.7 mmol/mol) (95% CI 0.9 (9.8) to 0.6% (6.6), 28 comparisons) compared with placebo.²⁸⁸

1++

Alpha-glucosidase inhibitors inhibit postprandial glucose peaks thereby leading to decreased post load insulin levels especially when compared with sulphonylureas.²⁸⁸ However, a small number of head-to-head trials and indirect data have shown that alpha-glucosidase inhibitors may be less efficacious in reducing hemoglobin HbA1c than other monotherapy regimens (acarbose versus sulphonylurea, absolute reduction 0.75% (8.20 mmol/mol), 95% CI 1.02 (11.15) to 0.48 (5.25)).²⁴⁹

1++

There are insufficient large randomised controlled trials of long duration that compare alpha-glucosidase inhibitors with other glucose-lowering agents.

Glucagon Like Peptide-1 agonists

A GLP-1 agonists (*exenatide or liraglutide*) may be used to improve glycaemic control in obese adults ($BMI \geq 30kg/m^2$) with type 2 diabetes who are already prescribed metformin and/or sulphonylureas. A GLP-1 agonist will usually be added as a third line agent in those who do not reach target glycaemia on dual therapy with metformin and sulphonylurea (as an alternative to adding insulin therapy).

A Liraglutide may be used as a third line agent to further improve glycaemic control in obese adults ($BMI \geq 30kg/m^2$) with type 2 diabetes who are already prescribed metformin and a thiazolidinedione and who do not reach target glycaemia.

Careful clinical judgement must be applied in relation to people with long duration of type 2 diabetes on established oral glucose-lowering drugs with poor glycaemic control (> 10 years, these individuals being poorly represented in published studies) to ensure insulin therapy is not delayed inappropriately for the perceived benefits of GLP-1 agonists.

	<p>Two GLP-1 agonists are currently available: exenatide, which requires twice daily injection and has a half-life of four hours, and liraglutide, which requires once daily injection and has a half-life of 11-13 hours.</p> <p>Three placebo-controlled RCTs of 26 weeks duration were reported in a meta-analysis which demonstrated that in people with type 2 diabetes (disease duration 6-9 years, baseline BMI 30-34 kg/m²) exenatide (10 mcg twice daily) compared with placebo added to oral glucose-lowering agents (metformin and/or sulphonylurea) significantly reduced HbA1c (WMD for change in HbA1c from baseline -0.95% (-10.38 mmol/mol), 95% CI -1.21 (-13.22) to -0.7 (-7.65)).²⁸⁷ Those with a baseline HbA1c >9% (75 mmol/mol) had a larger reduction in HbA1c.</p> <p>Four placebo-controlled RCTs of 26 weeks duration reported in a meta-analysis demonstrated that in people with type 2 diabetes (disease duration 5-9 years, baseline BMI 30.0-33.5 kg m²) liraglutide (1.2-1.8 mg once daily) compared with placebo added to oral glucose-lowering agents (metformin and/or sulphonyurea or metformin and thiazolidinediones) significantly reduced HbA1c (WMD for change in HbA1c from baseline -1.0% (-10.93 mmol/mol), 95% CI -1.1 (-12.02) to -0.8 (-8.74)).²⁹³</p> <p>A meta-analysis reported data from two studies comparing exenatide therapy with insulin therapy. In both trials exenatide therapy added to oral glucose-lowering agents was compared with once or twice daily insulin added to oral glucose-lowering agents. Both exenatide and insulin therapy added to oral glucose-lowering agents resulted in a similar reduction in HbA1c, (WMD for change in HbA1c from baseline -0.06% (-0.66 mmol/mol), 95% CI -0.22 (-2.4) to 0.1 (1.09)).²⁸⁷</p> <p>A meta-analysis of two RCTs of 26 and 52 weeks duration, respectively, comparing liraglutide (1.2-1.8 mg once daily) with glimepiride (4-8 mg daily) reported no significant difference in HbA1c at study endpoint.²⁹³</p> <p>In one RCT of 26 weeks duration, liraglutide 1.8 mg once daily added to oral glucose-lowering agents (metformin and sulphonylurea) reduced mean HbA1c by 1.12% (12.24 mmol/mol); in comparison exenatide 10 mcg twice daily reduced HbA1c by 0.79% (8.63 mmol/mol). The estimated treatment difference was -0.33% (-3.61 mmol/mol), (95% CI -0.47 (-5.14) to -0.18 (-1.97), p<0.0001).²⁹⁴</p>	<p>1++</p> <p>1++</p> <p>1++</p> <p>1++</p> <p>1+</p>
<p>(4) Insulin</p>		
<p>A Oral metformin and sulphonylurea therapy should be continued when insulin therapy is initiated to maintain or improve glycaemic control.</p>		
	<p>A systematic review showed that when starting insulin therapy, continuing metformin therapy is associated with lower HbA1c (by up to 0.6% (6.6 mmol/mol)) and less weight gain (by up to 3.7 kg) without an increase in the risk of hypoglycaemia.³⁰⁰ Continuing sulphonylurea therapy when starting once daily insulin monotherapy is associated with a greater HbA1c reduction (0.3% (3.3 mmol/mol), 95% CI 0.0 (0.0) to 0.6 (6.6)) than insulin monotherapy alone. Continuing metformin, or sulphonylurea or both, in combination resulted in lower insulin requirements by 46% (range -5% to 74%) compared with insulin monotherapy alone.</p>	<p>1++</p>
<p>A Once daily bedtime NPH insulin should be used when adding insulin to metformin and/or sulphonylurea therapy. Basal insulin analogues should be considered if there are concerns regarding hypoglycaemia risk.</p>		
	<p>When starting insulin therapy as a single injection before bed-time, NPH insulin is as effective in reducing HbA1c as basal insulin analogue therapy.^{195, 301-304} However, basal insulin analogue therapy is associated with fewer episodes of nocturnal and overall hypoglycaemia (see table 2).³⁰⁴ No difference was seen for severe hypoglycaemia. Collating evidence from six short term trials, it was necessary to treat eight patients with type 2 diabetes (95% CI 6 to 11) with glargine compared with NPH (continuing oral agents) to avoid one episode of nocturnal hypoglycaemia.³⁰⁵ Weight gain was slightly less with detemir than with NPH insulin when added to oral glucose-lowering agents (1 kg, 95% CI -1.69 to -0.23 kg).¹⁹⁷</p> <p>In a UK health technology assessment of newer drugs for blood glucose control in type 2 diabetes, the incremental cost per quality adjusted life year (QALY) gained for use of glargine in place of NPH insulin was estimated at £320,029; for detemir the equivalent cost estimate was £417,625.³⁰⁴</p>	<p>1++</p> <p>1++</p>
<p>A When commencing insulin therapy, bedtime basal insulin should be initiated and the dose titrated against morning (fasting) glucose. If the HbA1c level does not reach target then addition of prandial insulin should be considered.</p>		

	<p>In the largest (n = 708) and longest (three year) randomised trial of complex insulin regimens to date ("4T"), three insulin initiation regimens (basal, prandial, and biphasic) were compared. The regimen was intensified (see below) after one year if necessary to achieve a target HbA1c of 6.5% (48 mmol/mol) (if HbA1c was unacceptably high this occurred earlier).³⁰⁶ Metformin and sulphonylureas were continued in all patients until the insulin intensification step, when sulphonylureas were stopped.</p> <p>The basal insulin group commenced bedtime insulin detemir (or twice daily dosing if required) with bolus mealtime insulin aspart added at intensification. The prandial group started with mealtime insulin aspart three times a day with subsequent intensification by addition of insulin detemir. The biphasic insulin group initially received twice daily biphasic insulin aspart, with later intensification by addition of insulin aspart at lunchtime.</p> <p>At three years, the basal initiation regimen (moving to additional prandial insulin) resulted in the best combination of outcomes. HbA1c reduction was equivalent to either basal or prandial (6.9% (52 mmol/mol), 95% CI 6.6 (49) to 7.1 (54) v 6.8% (51 mmol/mol), 95% CI 6.6 (49) to 7.0 (53)); however, with the basal regimen there were fewer episodes per patient per year of grade 2 and 3 hypoglycaemia (median 1.7, 95% CI 1.3 to 2.0 v 5.7, 95% CI 4.3 to 7.0) with less weight gain (basal 3.6 kg v 6.4 kg, p < 0.001). In comparison with biphasic insulin, the basal regimen resulted in lower HbA1c (7.1% (54 mmol/mol), 95% CI 6.9 (52) to 7.3 (56)), less weight gain (5.7 kg, p = 0.005) and less hypoglycaemia (3 episodes (2.3 to 4.0) per patient per year) despite higher insulin doses (1.21, 95% CI 1.08 to 1.34 v 0.86, 95% CI 0.71 to 1.01 u/kg/day).</p> <p>INTENSIFYING INSULIN THERAPY: PRE-MIXED PREPARATIONS</p> <p>Adding in rapid-acting insulin in a pre-mixed biphasic preparation results in lower HbA1c than with basal analogue therapy alone (HbA1c difference -0.39% (-4.26 mmol/mol), 95% CI -0.5 (-5.50) to -0.28 (-3.06)).^{307, 308} However, the dose titration algorithms used in nine of the 11 trials in one meta-analysis resulted in higher insulin doses being administered in those receiving pre-mixed biphasic insulin preparations compared with basal insulin analogue therapy.³⁰⁷ Consequently, there was a greater risk of hypoglycaemia (OR 2.02, 95% CI 1.35 to 3.04) and significantly greater weight gain (mean 0.6 to 1.9 kg in three studies with pre-mixed insulin analogues compared with basal insulin analogues).³⁰⁹</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Aim to optimise insulin dose and regimen to achieve target glycaemia while minimising the risk of hypoglycaemia and weight gain.</p> <p>INTENSIFYING INSULIN THERAPY: RAPID-ACTING INSULIN ANALOGUES VERSUS HUMAN INSULIN</p> <p>No difference in HbA1c reduction has been demonstrated between pre-mixed preparations containing rapid-acting analogues compared with those containing regular insulin (HbA1c difference -0.05% (-0.55 mmol/mol), 95% CI -0.15 (-1.64) to 0.04 (0.44)), although there was a borderline increase in rates of hypoglycaemia (OR 1.5, 95% CI 1.0 to 2.26) with analogue mixtures.³⁰⁷ In four times daily ("basal-bolus") regimens, regular insulin is as effective as rapid-acting analogue insulin for HbA1c reduction, with no difference in rates of hypoglycaemia.^{195, 196, 310}</p> <p>A Soluble human insulin or rapid-acting insulin analogues can be used when intensifying insulin regimens to improve or maintain glycaemic control.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> When intensifying insulin therapy by addition of rapid-acting insulin, sulphonylurea therapy should be stopped.</p>
<p>Qaseem A et al., 2017 [115]. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians Siehe auch: Qaseem A et al.,</p>	<p>The American College of Physicians (ACP) developed this guideline to present the evidence and provide clinical recommendations on the comparative effectiveness and safety of type 2 diabetes medications.</p> <p>Methodik Grundlage der Leitlinie The evidence report informing this guideline reviewed data for 11 FDA-approved, unique classes of drugs for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes</p> <p>Key question 1: In adults aged 18 years or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of these treatment options for the intermediate outcomes of glycemic control (in terms of hemoglobin A1c [HbA1c]), weight, or lipids?</p> <p>Key question 2: In adults aged 18 years or older with type 2</p>

2012 [116].

diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of these treatment options in terms of the following long-term clinical outcomes: all-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular and cerebrovascular morbidity (for example, myocardial infarction and stroke), retinopathy, nephropathy, and neuropathy?

Key question 3: In adults aged 18 years or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative safety of these treatment options in terms of the following adverse events and side effects: hypoglycemia, liver injury, congestive heart failure, severe lactic acidosis, cancer, severe allergic reactions, hip and nonhip fractures, pancreatitis, cholecystitis, macular edema or decreased vision, and gastrointestinal side effects?

Key question 4: Do safety and effectiveness of these treatment options differ across subgroups of adults with type 2 diabetes, in particular for adults aged 65 years or older, in terms of mortality, hypoglycemia, and cardiovascular and cerebrovascular outcomes? (no sufficient evidence available)

Literature search:

Update systematic search done by Johns Hopkins Evidence-based Practice Center. This review updates a 2007 systematic review on the same topic in MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials until 2010

Quality of RCTs judged by Jadad scale

LoE/GoR:

This guideline rates the recommendations by using the American College of Physicians guideline grading system, which is based on the GRADE system

Table 1. The American College of Physicians Guideline Grading System*		
Quality of Evidence	Strength of Recommendation	
	Benefits Clearly Outweigh Risks and Burden or Risks and Burden Clearly Outweigh Benefits	Benefits Finely Balanced With Risks and Burden
High	Strong	Weak
Moderate	Strong	Weak
Low	Strong	Weak
Insufficient evidence to determine net benefits or risks		

* Adopted from the classification developed by the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) workgroup.

Details of the ACP guideline development process can be found in ACP's methods paper

Recommendation 1: ACP recommends that clinicians

prescribe metformin to patients with type 2 diabetes when pharmacologic therapy is needed to improve glycemic control. (Grade: strong recommendation; moderate-quality evidence)

Metformin is effective in reducing glycemic levels, is associated with weight loss and fewer hypoglycemic episodes, and is cheaper than most other pharmacologic agents. Although the evidence was considered low quality, metformin may have an advantage over sulfonylurea monotherapy in terms of cardiovascular mortality.

Therefore, unless contraindicated, metformin is the drug of choice for patients with type 2 diabetes, in addition to lifestyle modification. As defined by the FDA, metformin is contraindicated in patients with decreased tissue perfusion or hemodynamic instability, advanced liver disease, alcohol abuse, acute unstable congestive heart failure, or any condition that might lead to lactic acidosis. However, the FDA recently concluded that metformin is safe in patients with mild kidney impairment and in some patients with moderate kidney impairment (but is contraindicated in those with an estimated glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m²) (137).

Recommendation 2: ACP recommends that clinicians consider adding a sulfonylurea, a thiazolidinedione, an SGLT-2 inhibitor, or a DPP-4 inhibitor to metformin to improve glycemic control when a second oral therapy is considered. (Grade: weak recommendation; moderate-quality evidence.)

ACP recommends that clinicians and patients select among medications after discussing benefits, adverse effects, and costs. Combination therapies with metformin were more effective than metformin monotherapy in reducing HbA1c levels, weight, and blood pressure in patients with type 2 diabetes. This recommendation is graded as weak because of the fine balance between benefits and harms for the various drug combinations. See Table 2 for a summary of the comparative benefits and harms of metformin combination therapies as well as the adverse effects and cost of each medication. The evidence review did not include therapies combining more than 2 agents. Combination therapies also were associated with an increased risk for adverse effects compared with monotherapy.

Sulfonylureas have been used for many years and are the least expensive oral agent to add to metformin. However, sulfonylureas, both alone and combined with other agents, are associated with an increased risk for mild, moderate, or severe hypoglycemia as well as weight gain. The evidence review did not address medication switching for patients currently taking

sulfonylureas. Regarding patients whose glycemic levels are adequately controlled and who do not have adverse effects with sulfonylureas, keeping them on this drug may be reasonable.

The SGLT-2 inhibitors are favored over sulfonylureas as an add-on to metformin therapy in terms of cardiovascular mortality, HbA1c, weight, systolic blood pressure, and heart rate and are favored over DPP-4 inhibitors as an add-on to metformin therapy in terms of weight and systolic blood pressure. As an add-on to metformin therapy, DPP-4 inhibitors are favored over sulfonylureas for long-term all-cause mortality, long-term cardiovascular mortality, and cardiovascular morbidity; over pioglitazone for short-term cardiovascular morbidity; and over sulfonylureas or thiazolidinediones for weight.

Each class of drugs is associated with adverse effects, which are summarized in Table 2. The FDA warned that the DPP-4 inhibitors saxagliptin and alogliptin may increase the risk for heart failure, especially in patients who already have heart or kidney disease (138). The SGLT-2 inhibitors are associated with an increased risk for genital mycotic infections. Sulfonylureas are associated with an increased risk for hypoglycemia. Although this guideline addresses only oral pharmacologic therapy, patients with persistent hyperglycemia despite oral agents and lifestyle interventions may need insulin therapy.

Comparative Efficacy vs. Other Combinations With Metformin (Quality of Evidence)	Comparative Harms vs. Other Combinations With Metformin/Class Adverse Effects and FDA Warnings	Agents	Fair Price for a 60-d Supply, \$*	Adverse Effects
SUs				
SU + metformin favored for weight vs. TZD + metformin (moderate)	Higher risk for hypoglycemia than with metformin combinations with TZD, DPP-4 inhibitor, or SGLT-2 inhibitor	Glipizide, 5 mg	9	Diarrhea, gas, jitteriness, dizziness, uncontrollable shaking, red or itchy skin, rash, hives, and blisters
		Glimepiride, 4 mg	14	Dizziness and nausea
		Glyburide (DiaBeta, Sanofi-Aventis), 5 mg	111	Nausea and upper abdominal fullness
		Glyburide (Glynase, Pfizer), 6 mg	226	Nausea and upper abdominal fullness
TZDs				
TZD + metformin favored for short-term CVD mortality (rosiglitazone only) (low) and HbA _{1c} vs. DPP-4 inhibitor + metformin (moderate)	TZDs increase risk for congestive heart failure. May also be associated with increased risk for fracture or bladder cancer	Pioglitazone, 30 mg	24	Headache; muscle, arm, or leg pain; sore throat; and gas
		Rosiglitazone (Avandia, GlaxoSmithKline), 2 mg	178	Headache, runny nose and other cold symptoms, sore throat, and back pain
DPP-4 inhibitors				
DPP-4 inhibitor + metformin favored for long-term all-cause mortality, long-term CVD mortality, and CVD morbidity vs. SU + metformin (low)	FDA warns that sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, and alogliptin may be associated with potentially severe and disabling joint pain	Alogliptin, 25 mg	335	Headache, stuffy or runny nose, sore throat, and joint pain
DPP-4 inhibitor + metformin favored for short-term CVD morbidity vs. pioglitazone + metformin (low)		Linagliptin (Tradjenta, Boehringer Ingelheim), 5 mg	734	Headache and joint pain
DPP-4 inhibitor + metformin favored for weight vs. SU + metformin (high) or TZD + metformin (moderate)		Saxagliptin (Onglyza, AstraZeneca), 5 mg	752	Sore throat, headache, and joint pain
		Sitagliptin (Januvia, Merck), 100 mg	746	Stuffed or runny nose, sore throat, headache, diarrhea, nausea, and joint pain
SGLT-2 inhibitors				
SGLT-2 inhibitor + metformin favored for CVD mortality (low), HbA _{1c} (moderate), weight (high), systolic blood pressure (high), and heart rate (moderate) vs. SU + metformin	Higher risk for genital mycotic infection than metformin alone or metformin combinations with SU or DPP-4 inhibitor	Canagliflozin (Invokana, Janssen), 300 mg	808	Excessive urination, including at night; increased thirst; constipation; and dry mouth
		Dapagliflozin (Farxiga, AstraZeneca), 10 mg	812	Excessive urination, including at night, and increased thirst
SGLT-2 inhibitor + metformin favored for weight and systolic blood pressure (moderate) vs. DPP-4 inhibitor + metformin	FDA warns that canagliflozin may be associated with increased risk for bone fracture and risk for decreased bone mineral density	Empagliflozin (Jardiance, Boehringer Ingelheim), 25 mg	812	Excessive urination, including at night, and increased thirst

CVD = cardiovascular disease; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; FDA = U.S. Food and Drug Administration; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; SGLT-2 = sodium-glucose cotransporter-2; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.
 * Data obtained from <https://healthcarebluebook.com>.

Detallierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) **am 28.04.2016**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
#2	(t2dm or dmt2 or niddm or mody):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	(diabetes or dm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	("adult onset" or "maturity onset" or (non next insulin next dependan*) or (noninsulin next dependan*) or "slow onset" or (ketosis next resistan*) or (typ* next 2) or (typ* next II) or t2 or tII or (t next 2) or (t next II)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	#3 and #4
#6	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
#7	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Sodium-Glucose Transporter 2] explode all trees
#9	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
#10	MeSH descriptor: [Glycoside Hydrolase Inhibitors] explode all trees
#11	MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees
#12	MeSH descriptor: [Incretins] explode all trees
#13	MeSH descriptor: [Hypoglycemic Agents] this term only
#14	(metformin or (Dipeptidyl next Peptidase next IV) or (Dipeptidyl next Peptidase next 4) or ("Dipeptidylpeptidase IV") or ("Dipeptidylpeptidase 4") or (dpp next 4) or dpp4 or gliptin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#15	(sglt2 or (sglt next 2) or (Sodium next dependent next glucose next co next transporter next 2) or (Sodium next dependent next glucose next cotransporter next 2) or (Sodium next dependent next glucose next transporter next 2) or (sodium next glucose next transporter next 2) or (sodium next glucose next co next transporter next 2) or (sodium next glucose next cotransporter next 2)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#16	(Sulfonylurea or (alpha next Glucosidase next Inhibitor*) or (Glycoside next Hydrolase next Inhibitor*) or (alpha next amylase next Inhibitor*) or insulin* or incretin* or glinid* or (anti next diabetic*) or antidiabetic* or hypoglycemic* hypoglycaemic* or Antihyperglycemic* or Antihyperglycaemic*):ti,ab,kw
#17	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
#18	#1 or #2 or #5
#19	#17 and #18
#20	#19 Publication Year from 2011 to 2016

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) **am 03.01.2017**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
#2	(t2dm or dmt2 or niddm or mody):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	(diabetes or dm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	("adult onset" or "maturity onset" or (non next insulin next dependan*) or (noninsulin next dependan*) or "slow onset" or (ketosis next resistan*) or (typ* next 2) or (typ* next II) or t2 or tII or (t next 2) or (t next II)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#5	#3 and #4
#6	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
#7	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Sodium-Glucose Transporter 2] explode all trees
#9	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
#10	MeSH descriptor: [Glycoside Hydrolase Inhibitors] explode all trees
#11	MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees
#12	MeSH descriptor: [Incretins] explode all trees
#13	MeSH descriptor: [Hypoglycemic Agents] this term only
#14	(metformin or (Dipeptidyl next Peptidase next IV) or (Dipeptidyl next Peptidase next 4) or ("Dipeptidylpeptidase IV") or ("Dipeptidylpeptidase 4") or (dpp next 4) or dpp4 or gliptin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#15	(sglt2 or (sglt next 2) or (Sodium next dependent next glucose next co next transporter next 2) or (Sodium next dependent next glucose next cotransporter next 2) or (Sodium next dependent next glucose next transporter next 2) or (sodium next glucose next transporter next 2) or (sodium next glucose next co next transporter next 2) or (sodium next glucose next cotransporter next 2)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#16	(Sulfonylurea or (alpha next Glucosidase next Inhibitor*) or (Glycoside next Hydrolase next Inhibitor*) or (alpha next amylase next Inhibitor*) or insulin* or incretin* or glinid* or (anti next diabetic*) or antidiabetic* or hypoglycemic* or hypoglycaemic* or Antihyperglycemic* or Antihyperglycaemic*):ti,ab,kw
#17	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
#18	#1 or #2 or #5
#19	#17 and #18
#20	#19 Publication Year from 2016 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 28.04.2016

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
2	(T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])
3	(Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])
4	"adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR non*insulin dependan*[Title/Abstract] OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR type*2[Title/Abstract] OR type*II[Title/Abstract] OR typ*2[Title/Abstract] OR typ*II[Title/Abstract] OR T*2[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR T*II[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract]
7	(((((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]) OR Sodium-Glucose Transporter 2[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR alpha-Glucosidase Inhibitors[MeSH Terms]) OR insulins[MeSH Terms]) OR Incretins[MeSH Terms] OR Hypoglycemic Agents [mh:noexp]
8	(Dipeptidyl*Peptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp*4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp4 inhibitor*[Title/Abstract] OR gliptin*[Title/Abstract])
9	sglt2 inhibitor*[Title/Abstract] OR sgl*2 inhibitor*[Title/Abstract] OR

	Sodium*dependent glucose co*transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose cotransporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*Glucose Transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract]
10	(Sulfonylurea[Title/Abstract] OR alpha*Glucosidase Inhibitor*[Title/Abstract] OR Glycoside*Hydrolase Inhibitor*[Title/Abstract] OR alpha*amylase Inhibitor*[Title/Abstract] OR insulin*[Title] OR incretin*[Title/Abstract] OR glinid*[Title/Abstract])
11	(antidiabetic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title])
12	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
13	(#1 OR #2 OR #5)
14	(#12 AND #13)
15	(#14) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
16	(#14) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]))) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
17	(#15 OR #16)
18	(#17) AND ("2011/04/01"[PDAT] : "2016/04/28"[PDAT])

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 03.01.2017

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
2	(T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])
3	(Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])
4	"adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR non*insulin dependan*[Title/Abstract] OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR type*2[Title/Abstract] OR type*II[Title/Abstract] OR typ*2[Title/Abstract] OR typ*II[Title/Abstract] OR T*2[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR T*II[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract]
7	(((((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]) OR Sodium-Glucose Transporter 2[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR alpha-Glucosidase Inhibitors[MeSH Terms]) OR insulins[MeSH Terms]) OR Incretins[MeSH Terms] OR Hypoglycemic Agents [mh:noexp]
8	(Dipeptidyl*Peptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp*4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp4 inhibitor*[Title/Abstract] OR gliptin*[Title/Abstract])

9	sglt2 inhibitor*[Title/Abstract] OR sgl*2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose co*transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose cotransporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*Glucose Transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract]
10	(Sulfonylurea[Title/Abstract] OR alpha*Glucosidase Inhibitor*[Title/Abstract] OR Glycoside*Hydrolase Inhibitor*[Title/Abstract] OR alpha*amylase Inhibitor*[Title/Abstract] OR insulin*[Title] OR incretin*[Title/Abstract] OR glinid*[Title/Abstract])
11	(antidiabetic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title])
12	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
13	(#1 OR #2 OR #5)
14	(#12 AND #13)
15	(#14) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
16	(#14) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]))) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))
17	(#15 OR #16)
18	(#17) AND ("2016/04/28"[PDAT] : "2017/01/03"[PDAT])
19	#18 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 28.04.2016

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
2	(T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])
3	(Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])
4	"adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR non*insulin dependan*[Title/Abstract] OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR type*2[Title/Abstract] OR type*II[Title/Abstract] OR typ*2[Title/Abstract] OR typ*II[Title/Abstract] OR T*2[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR T*II[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract]
7	(((((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]) OR Sodium-Glucose Transporter 2[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR alpha-Glucosidase Inhibitors[MeSH Terms]) OR insulins[MeSH Terms]) OR Incretins[MeSH Terms] OR Hypoglycemic Agents [mh:noexp]
8	(Dipeptidyl*Peptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR

	Dipeptidylpeptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp*4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp4 inhibitor*[Title/Abstract] OR gliptin*[Title/Abstract])
9	sglt2 inhibitor*[Title/Abstract] OR sglT*2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose co*transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose cotransporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*Glucose Transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract]
10	(Sulfonylurea[Title/Abstract] OR alpha*Glucosidase Inhibitor*[Title/Abstract] OR Glycoside*Hydrolase Inhibitor*[Title/Abstract] OR alpha*amylase Inhibitor*[Title/Abstract] OR insulin*[Title] OR incretin*[Title/Abstract] OR glinid*[Title/Abstract])
11	(antidiabetic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title])
12	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
13	(#1 OR #2 OR #5)
14	(#12 AND #13)
15	(#14) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
16	(#15) AND ("2011/04/01"[PDAT] : "2016/04/28"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 03.01.2017

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
2	(T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])
3	(Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])
4	"adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR non*insulin dependan*[Title/Abstract] OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR type*2[Title/Abstract] OR type*II[Title/Abstract] OR typ*2[Title/Abstract] OR typ*II[Title/Abstract] OR T*2[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR T*II[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract]
7	(((((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]) OR Sodium-Glucose Transporter 2[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR alpha-Glucosidase Inhibitors[MeSH Terms]) OR insulins[MeSH Terms]) OR Incretins[MeSH Terms] OR Hypoglycemic Agents [mh:noexp]
8	(Dipeptidyl*Peptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp*4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp4 inhibitor*[Title/Abstract] OR gliptin*[Title/Abstract])
9	sglt2 inhibitor*[Title/Abstract] OR sglT*2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose co*transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose cotransporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*Glucose Transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract]
10	(Sulfonylurea[Title/Abstract] OR alpha*Glucosidase Inhibitor*[Title/Abstract] OR Glycoside*Hydrolase Inhibitor*[Title/Abstract] OR alpha*amylase Inhibitor*[Title/Abstract] OR insulin*[Title] OR incretin*[Title/Abstract] OR glinid*[Title/Abstract])

11	(antidiabetic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title])
12	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
13	(#1 OR #2 OR #5)
14	(#12 AND #13)
15	(#14) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
16	(#15) AND ("2016/04/28"[PDAT] : "2017/01/03"[PDAT])

Literatur:

1. **Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA.** A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2016.
2. **Alanazi AS.** Systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of combinational therapy with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Saudi Pharm J* 2015;23(6):603-613.
3. **Amate JM, Lopez-Cuadrado T, Almendro N, Bouza C, Saz-Parkinson Z, Rivas-Ruiz R, et al.** Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2015;69(3):292-304.
4. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1).
5. **Andersen SE, Christensen M.** Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(5):1291-1302.
6. **Bekiari E, Rizava C, Athanasiadou E, Papatheodorou K, Liakos A, Karagiannis T, et al.** Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine* 2015;52(3):458-480.
7. **Bolen S, Tseng E, Hutfless S, Segal JB, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al.** Diabetes medications for adults with type 2 diabetes: an update [online]. In: Health Technology Assessment Database. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2016. [Zugriff: 11.01.2017]. URL: <https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/607/2215/diabetes-update-2016-report.pdf>.
8. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes; 1. Auflage; Version 4 [online]. Registernummer nvl - 001g. Düsseldorf (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2014. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.
9. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Optimal use recommendations für second- and third-line therapy for patients with type 2 diabetes [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2013. [Zugriff: 26.04.2015]. (CADTH Optimal Use Report; Band 3 Issue 1D). URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes_RecsReport_2nd_3rd-line_e.pdf.
10. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes - Update [online]. Ottawa (CAN): 2013. [Zugriff: 24.04.2016]. (CADTH Optimal Use Report; Band 3 Issue 1B). URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes%20Update_Third-line_e.pdf.
11. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes erratum [online]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2014. [Zugriff: 24.04.2016]. URL: <https://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes%20Update%20-%20Erratum%20-%20Third-line.pdf>.
12. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Updated reports and recommendations on second- and third-line therapies for type 2 diabetes [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2013. [Zugriff: 24.04.2016]. (CADTH Optimal Use Report; Band 3 Issue 1A). URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_DiabetesUpdate_Second-line_e.pdf.

13. **Chen C, Yu Q, Zhang S, Yang P, Wang CY.** Assessing the efficacy and safety of combined DPP-4 inhibitor and insulin treatment in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(11):14141-14150.
14. **Derosa G, Maffioli P.** Efficacy and safety profile evaluation of acarbose alone and in association with other antidiabetic drugs: a systematic review. *Clin Ther* 2012;34(6):1221-1236.
15. **Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R.** Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;384(9961):2228-2234.
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 1 der Vierten Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (12. RSA-ÄndV) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2005. [Zugriff: 18.05.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-159/2005-01-18-dmp-dia2.pdf>.
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren vom 7. Dezember 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf>.
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vom 15. Mai 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-663/2008-05-15-DMP-Dia2-Aktualisierung_Be.pdf.
19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide vom 19. Juni 2008/16. Oktober 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide_BAnz.pdf.
20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse: Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 18. Februar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1142/2010-06-17_AM-RL-III_Glinide-2016-02-18_BAnz.pdf.
21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 18. Februar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2504/2016-02-18_AM-RL-III_Glinide-Veroeffentlichung-Beschluss-2010-06-17.pdf.
22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 - Canagliflozin vom 04.09.2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2061/2014-09-04_AM-RL-XII_Canagliflozin_2014-03-15-D-101_BAnz.pdf.
23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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/ Metformin vom 07.08.2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2043/2014-08-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_2014-02-15-D-097.pdf.
24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 vom 1. September 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf.
 25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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/ Metformin vom 1. September 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2695/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_Metformin_D-215_BAnz.pdf.
 26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 - Saxagliptin vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2795/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243.pdf.
 27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) vom 1. Oktober 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1827/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_nAWG_BAnz.pdf.
 28. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 - Saxagliptin/Metformin vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2796/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_D-244.pdf.
 29. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 - Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf.
 30. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 - Sitagliptin vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2791/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245.pdf.
 31. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 - Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf.
 32. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 - Sitagliptin/Metformin vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2793/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_Metformin_D-246.pdf.
33. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 - Vildagliptin vom 21. Mai 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2253/2015-05-21_AM-RL-XII_Vildagliptin_2014-12-01-D-145_BAnz.pdf.
 34. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 – Albiglutid vom 19. März 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2212/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_BAnz.pdf.
 35. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 vom 6. Juni 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1730/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_BAnz.pdf.
 36. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 – Dulaglutid vom 16. Juli 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_BAnz.pdf.
 37. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2119/2014-12-04_AM-RL-XII_Insulin-degludec_nAWG_2014-06-15-D-118_BAnz.pdf.
 38. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) vom 20. August 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2309/2015-08-20_AM-RL-XII_Insulin-degludec_nAWG-2015-03-01-D-158_BAnz.pdf.
 39. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 – Insulin degludec vom 16. Oktober 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2074/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_BAnz.pdf.
 40. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 – Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet) vom 4. Februar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2492/2016-02-04_AM-RL-XII_Insulin-degludec-Liraglutid_2015-08-15-D-179_BAnz.pdf.

41. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Insulin degludec/Liraglutid vom 15. Oktober 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2358/2015-10-15_AM-RL-XII_Insulin-degludec_Liraglutid_2015-05-15-D-165_BAnz.pdf.
42. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Linagliptin (neues Anwendungsgebiet) vom 16. Mai 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1713/2013-05-16_AM-RL-XII_Linagliptin-neues-AWG_BAnz.pdf.
43. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Linagliptin vom 21. Februar 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1654/2013-02-21_AM-RL-XII_Linagliptin_BAnz.pdf.
44. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Lixisenatid vom 5. September 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_BAnz.pdf.
45. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 - Saxagliptin vom 1. Oktober 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf.
46. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 - Vildagliptin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_BAnz.pdf.
47. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 - Vildagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1826/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin-Metformin_BAnz.pdf.
48. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Canagliflozin/Metformin vom 5. Februar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2168/2015-02-05_AM-RL-XII_CanagliflozinMetformin_2014-08-15-D-124_BAnz.pdf.
49. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 5. Februar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA;

2015. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2169/2015-02-05_AM-RL-XII_Empagliflozin_2014-08-15-D-123_BAnz.pdf.
50. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 10. April 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-654/2008-04-10-AMR10-Insulinanaloga-Typ%202_BAnz.pdf.
51. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie: Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2) und Änderung der Anlage 8 (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – Dokumentation) vom 21. Januar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2466/2016-01-25_DMP-A-RL_Diabetes-Typ2_Anlage-1-u-8.pdf.
52. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/ Metformin vom 2. Mai 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf.
53. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 - Canagliflozin/Metformin vom 5. Februar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3099/2015-02-05_AM-RL-XII_CanagliflozinMetformin_2014-08-15-D-124_TrG.pdf.
54. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 18. März 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_ZD.pdf.
55. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 17. Juni 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf.
56. **Gross JL, Kramer CK, Leitao CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, et al.** Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;154(10):672-679.
57. **Gu J, Meng X, Guo Y, Wang L, Zheng H, Liu Y, et al.** The efficacy and safety of liraglutide added to metformin in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2016;6:32714.
58. **Hou L, Zhao T, Liu Y, Zhang Y.** Efficacy and safety of sitagliptin compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes showing inadequately controlled glycosylated hemoglobin with metformin monotherapy: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2015;9(4):1528-1536.
59. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Addendum zum Auftrag A12-16 (Saxagliptin/Metformin); Auftrag A13-14 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 161). URL:

- https://www.iqwig.de/download/A13-14_Addendum-zum-Auftrag-A12-16_Saxagliptin-Metformin.pdf.
60. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A12-18 (Dapagliflozin); Auftrag A13-18 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 164). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-18_Addendum-zum-Auftrag-A12-18_Dapagliflozin.pdf.
61. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A13-03 (Sitagliptin/Metformin); Auftrag A13-29 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 187). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-29_Addendum-zum-Auftrag-A13-03_Sitagliptin-Metformin.pdf.
62. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A13-16 (Vildagliptin); Auftrag A13-30 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 188). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-30_Addendum-zum-Auftrag-A13-16_Vildagliptin.pdf.
63. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A13-17 (Vildagliptin/Metformin); Auftrag A13-31 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 189). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-31_Addendum-zum-Auftrag-A13-17_Vildagliptin-Metformin.pdf.
64. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A14-12 (Canagliflozin); Auftrag A14-24 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 232). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-24_Addendum-zum-Auftrag-A14-12_Canagliflozin.pdf.
65. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A14-26 (Empagliflozin); Auftrag A14-50 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 271). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-50_Addendum-zum-Auftrag-A14-26_Empagliflozin.pdf.
66. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A15-07 (Dulaglutid); Auftrag A15-22 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 312). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-22_Dulaglutid_Addendum-zum-Auftrag-A15-07.pdf.
67. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A15-10 (Insulin degludec); Auftrag A15-26 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 315). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-26_Insulin_degludec_Addendum-zum-Auftrag-A15-10_1-1.pdf.
68. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Albiglutid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-36 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 268). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-36_Albiglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
69. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide; Rapid Report; Auftrag A05-23 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2007. [Zugriff: 20.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 24). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertung_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf.
70. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Canagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-12 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte;

- Band 225). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-12_Canagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
71. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Canagliflozin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-27 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 255). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-27_Canagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
72. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dapagliflozin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-07 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 220). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-07_Dapagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
73. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dapagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-18 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 155). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-18_Dapagliflozin_Nutzenbewertung_35a-SGB-V.pdf.
74. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dulaglutid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-07 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 299). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-07_Dulaglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
75. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Empagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-26 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 254). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-26_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
76. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Empagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-12 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 399). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-12_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
77. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Empagliflozin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-13 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 400). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-13_Empagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
78. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Abschlussbericht; Auftrag A05-05C [online]. Köln (GER): IQWiG; 2009. [Zugriff: 20.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 48). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
79. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Abschlussbericht; Auftrag A05-05A [online]. Köln (GER): IQWiG; 2008. [Zugriff: 20.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 40). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
80. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Insulin degludec - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-13 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 230). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
81. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-10 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff:

- 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 306). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-10_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
82. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Insulin degludec/Liraglutid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-15 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 316). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-15_Insulin-degludec-Liraglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
83. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-30 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 335). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-30_Insulin-degludec-Liraglutid-neues-AWG_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
84. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Abschlussbericht; Auftrag A05-04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2005. [Zugriff: 20.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 3). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf.
85. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Abschlussbericht; Auftrag A05-03; Version 1.1 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2009. [Zugriff: 20.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 42). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.
86. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-11 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2012. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 144). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf.
87. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-19 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2011. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 111). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF.
88. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Lixisenatid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-11 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 170). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-11_Lixisenatid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
89. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 174). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
90. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxagliptin (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-32 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 197). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-32_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
91. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zu den Aufträgen A16-42 und A16-43; Addendum; Auftrag A16-71 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 464). URL:

- https://www.iqwig.de/download/A16-71_Saxagliptin-und-Saxagliptin-Metformin_Addendum-zu-den-Auftraegen-A16-42-und-A16-43.pdf.
92. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 152). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
93. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-12 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 167). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-12_Saxagliptin-Metformin%20%28neues%20Anwendungsgebiet%29_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf.
94. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxagliptin (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-42 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 442). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-42_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
95. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-43 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 443). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-43_Saxagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
96. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 175). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
97. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Sitagliptin (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-44 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 444). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-44_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
98. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Sitagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-03 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 176). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-03_Sitagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
99. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Sitagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-45 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 445). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-45_Sitagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
100. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2; Abschlussbericht; Auftrag V09-04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2011. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 99). URL: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
101. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-

- 16 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 178). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
102. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-46 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 281). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-46_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
103. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vildagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-17 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 179). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-17_Vildagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
104. **Kayaniyil S, Lozano-Ortega G, Bennett HA, Johnsson K, Shaunik A, Grandy S, et al.** A Network Meta-analysis Comparing Exenatide Once Weekly with Other GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2016;7(1):27-43.
105. **Lee CM, Woodward M, Colagiuri S.** Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes - A network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;116:149-158.
106. **Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P.** Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2years. *J Diabetes Complications* 2015;29(8):1295-1303.
107. **Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A, et al.** Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabet Med* 2015;32(12):1530-1540.
108. **Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, et al.** Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(4):e0125879.
109. **Meng Q, Shen Y, Liu D, Jiang F.** Efficacy of canagliflozin combined with antidiabetic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized control trials. *J Diabetes Investig* 2016;7(3):359-365.
110. **Monami M, Dicembrini I, Mannucci E.** Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2016.
111. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Type 2 diabetes in adults: management (last updated May 2017) [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 03.07.2017]. (NICE guidelines; Band 28).
112. **Orme M, Fenici P, Lomon ID, Wygant G, Townsend R, Roudaut M.** A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing anti-diabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:73.
113. **Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al.** Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA* 2016;316(3):313-324.
114. **Poolsup N, Suksoomboon N, Setwiwattanukul W.** Efficacy of various antidiabetic agents as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *ISRN Endocrinol* 2012;2012:798146.
115. **Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea M.** Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017.

116. **Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P.** Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012;156(3):218-231.
117. **Saulsberry WJ, Coleman CI, Mearns ES, Zaccaro E, Doleh Y, Sobieraj DM.** Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2015;69(11):1221-1235.
118. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of diabetes. A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. (SIGN publication; Band 116). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>.
119. **Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A.** Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2011(10):Cd006423. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006423.pub2/abstract>.
120. **Singh S, Wright EE, Jr., Kwan AY, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, et al.** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016.
121. **Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grondahl MF, Christensen MB, Knop FK, et al.** Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(11):e0166125.
122. **Tang H, Fang Z, Wang T, Cui W, Zhai S, Song Y.** Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2016;118(11):1774-1780.
123. **Tricco AC, Antony J, Khan PA, Ghassemi M, Hamid JS, Ashoor H, et al.** Safety and effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate-acting insulin or placebo for patients with type 2 diabetes failing two oral antihyperglycaemic agents: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2014;4(12):e005752.
124. **Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al.** Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(4):262-274.
125. **Wang T, Gou Z, Wang F, Ma M, Zhai SD.** Comparison of GLP-1 analogues versus sitagliptin in the management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of head-to-head studies. *PLoS One* 2014;9(8):e103798.
126. **Wang Y, Hu X, Liu X, Wang Z.** An overview of the effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor monotherapy on glycemic and other clinical laboratory parameters in type 2 diabetes patients. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1113-1131.
127. **Yang XP, Lai D, Zhong XY, Shen HP, Huang YL.** Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70(10):1149-1158.
128. **Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ.** Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(8):783-794.
129. **Zhang Q, Dou J, Lu J.** Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105(3):313-321.
130. **Zhang Y, Hong J, Chi J, Gu W, Ning G, Wang W.** Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30(3):241-256.

Anhang 1: Risk of bias summary (Bekiari et al. 2015)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Ahren 2004 (85)	?	?	?	?	?
Berndt-Zipfel 2013 (22)	?	?	?	?	?
Bhandare 2013 (20)	?	?	?	?	?
Blonde 2009 (66)	?	?	?	?	?
Bölli 2008 (74)	?	?	?	?	?
Bölli 2009 (65)	?	?	?	?	?
Bösi 2007 (80)	?	?	?	?	?
Bösi 2009a (64)	?	?	?	?	?
Bösi 2009b (64)	?	?	?	?	?
CLAF237A1303 (107)	?	?	?	?	?
CLAF237A2205 (108)	?	?	?	?	?
CLAF237A23118 (110)	?	?	?	?	?
CLAF237A23138E1 (129)	?	?	?	?	?
CLAF237A2329 (109)	?	?	?	?	?
CLAF237AFR03 (111)	?	?	?	?	?
CLAF237B2201 (114)	?	?	?	?	?
CLAF237B2224 (112)	?	?	?	?	?
Dejager 2007 (79)	?	?	?	?	?
DeRanitz-Greven 2014 (89)	?	?	?	?	?
Derosa 2012 (39)	?	?	?	?	?
Derosa 2014 (91)	?	?	?	?	?
Filozof 2010a (51)	?	?	?	?	?
Filozof 2010b (52)	?	?	?	?	?
Foley 2009 (61)	?	?	?	?	?
Foley 2011 (47)	?	?	?	?	?
Fonseca 2007 (78)	?	?	?	?	?
Forst 2015 (100)	?	?	?	?	?
Garber 2007 (77)	?	?	?	?	?
Garber 2008 (73)	?	?	?	?	?
Goke 2008 (72)	?	?	?	?	?
Goodman 2009 (59)	?	?	?	?	?
Haidinger 2014 (124)	?	?	?	?	?
Hassanein 2014 (92)	?	?	?	?	?
Hong 2015 (101)	?	?	?	?	?
Ito 2011 (45)	?	?	?	?	?
Iwamoto 2010 (50)	?	?	?	?	?
Jeon 2011 (44)	?	?	?	?	?
Kikuchi 2009 (58)	?	?	?	?	?
Kikuchi 2010 (49)	?	?	?	?	?
Kim 2012 (34)	?	?	?	?	?
Koehnly 2012 (32)	?	?	?	?	?
Koehnly 2013 (121)	?	?	?	?	?
Koehnly 2015 (116)	?	?	?	?	?
Li 2014 (118)	?	?	?	?	?
Lukashevich 2014 (94)	?	?	?	?	?
Macaulley 2015 (102)	?	?	?	?	?
Matthews 2010 (48)	?	?	?	?	?
Meier 2009 (57)	?	?	?	?	?
Ning 2015 (98)	?	?	?	?	?
Odawara 2014 (96)	?	?	?	?	?
Pan 2008 (70)	?	?	?	?	?
Pan 2012 (27)	?	?	?	?	?
Pi-Sunyer 2007 (76)	?	?	?	?	?
Pratley 2006 (82)	?	?	?	?	?
Ristic 2005 (83)	?	?	?	?	?
Rizzo 2012 (26)	?	?	?	?	?
Rosenstock 2009 (56)	?	?	?	?	?
Scherbaum 2008a (69)	?	?	?	?	?
Scherbaum 2008b (68)	?	?	?	?	?
Schweizer 2007 (75)	?	?	?	?	?
Schweizer 2009 (55)	?	?	?	?	?
Strain 2013 (128)	?	?	?	?	?
Strúzik 2015 (105)	?	?	?	?	?
Takeshita 2015 (103)	?	?	?	?	?
Yang 2015 (99)	?	?	?	?	?
Zografou 2015 (104)	?	?	?	?	?

Anhang 2: Mean change in HbA1c(%), weight(kg), and SBP(mmHg) for RCTs included in the NMA, by author (Kayaniyl et al. 2016)

First Author, Study Acronym	Intervention	Change in HbA1c (%)			Change in weight (kg)			Change in SBP (mmHg)		
		n	Mean	SE	n	Mean	SE	n	Mean	SE
Ahren (2013) GetGoal-M	Lixisenatide 20µg QD (AM)	255	-0.9	0.07	255	-2.0	0.23	NR	NR	NR
	Lixisenatide 20µg QD (PM)	255	-0.8	0.07	255	-2.0	0.24	NR	NR	NR
	Placebo	170	-0.4	0.08	170	-1.6	0.27	NR	NR	NR
Ahren (2014) HARMONY 3	Albiglutide 30mg QW	297	-0.84*	0.06 [†]	297	-0.5*	1.08 ^{††}	NR	NR	NR
	Sitagliptin 100mg QD	300	-0.63*	0.05 [†]	300	0.1*	0.99 ^{††}	NR	NR	NR
	Glimepiride 2 mg QD	302	-0.78*	0.05 [†]	302	1.8*	1.14 ^{††}	NR	NR	NR
	Placebo	100	-0.15*	0.11 [†]	100	0.0*	1.87 ^{††}	NR	NR	NR
Bergenstal (2010) DURATION -2	Exenatide 2mg QW	160	-1.5	0.08 [†]	160	-2.3	0.31 ^{††}	160	-3.56	0.97
	Sitagliptin 100mg QD	166	-0.9	0.10 [†]	166	-0.8	0.33 ^{††}	166	0.16	0.96
	Pioglitazone 45mg QD	165	-1.2	0.10 [†]	165	2.8	0.31 ^{††}	165	-1.57	0.94
Bolli (2014) GetGoal-F1	Lixisenatide 20µg QD	156	-0.9	0.1	156	-2.63	0.4	NR	NR	NR
	Lixisenatide 20µg QD	152	-0.8	0.1	152	-2.68	0.4	NR	NR	NR
	Placebo	158	-0.4	0.1	158	-1.63	0.4	NR	NR	NR
Charbonnel (2013)	Sitagliptin 100mg QD	269	-1.3	0.06 [†]	285	-0.4	0.20 ^{††}	285	0.9	0.69 [†]
	Liraglutide 1.2mg QD	253	-1.4	0.07 [†]	262	-2.8	0.23 ^{††}	262	-1.9	0.71 [†]
DeFronzo (2005)	Exenatide 10µg BID	113	-0.8	0.1	113	-2.8	0.5	NR	NR	NR
	Exenatide 5µg BID	110	-0.4	0.1	110	-1.6	0.4	NR	NR	NR
	Placebo	113	0.1	0.1	113	-0.3	0.3	NR	NR	NR
DeFronzo (2010)	Exenatide 10µg BID	45	-0.9	0.1	45	-2.8	0.5	NR	NR	NR
	Rosiglitazone 4 mg BID	45	-1.0	0.1	45	1.5	0.5	NR	NR	NR
Derosa (2010)	Exenatide 10µg BID	60	-0.7*	0.08 [†]	60	-4.0*	0.52 ^{††}	NR	NR	NR
	Glibenclamide 5 mg TID	61	-0.9*	0.09 [†]	61	1.2*	1.31 ^{††}	NR	NR	NR
Derosa (2011)	Exenatide 10µg BID	54	-0.8*	0.09 [†]	54	-2.6*	0.55 ^{††}	NR	NR	NR
	Glimepiride 2mg TID	50	-0.7*	0.10 [†]	50	0.0*	1.13 ^{††}	NR	NR	NR
Dungan (2014) AWARD-6	Dulaglutide 1.5mg QW	299	-1.42	0.05	299	-2.9	0.22	299	-3.36	0.7
	Liraglutide 1.8mg QD	300	-1.36	0.05	300	-3.61	0.22	300	-2.82	0.7
Gallwitz (2011)	Exenatide 10µg BID	181	-1.0	0.1	181	-4.1	0.22	NR	NR	NR
	Premixed insulin aspart BID	173	-1.14	0.1	173	1	0.22	NR	NR	NR
Pratley (2010)	Liraglutide 1.2mg QD	221	-1.24	0.07 [†]	221	-2.86	0.27 ^{††}	221	-0.55	0.89 [†]
	Liraglutide 1.8mg QD	218	-1.5	0.07 [†]	218	-3.38	0.27 ^{††}	218	-0.72	0.89 [†]
	Sitagliptin 100mg QD	219	-0.9	0.07 [†]	219	-0.96	0.28 ^{††}	219	-0.94	0.89 [†]
Rosenstock (2013) GetGoal-X	Lixisenatide 20µg QD	315	-0.79	0.05	315	-2.96	0.23	315	-2.9	0.70 [†]
	Exenatide 10µg BID	315	-0.96	0.05	315	-3.98	0.23	315	-2.5	0.70 [†]

First Author, Study Acronym	Intervention	Change in HbA1c (%)			Change in weight (kg)			Change in SBP (mmHg)		
		n	Mean	SE	n	Mean	SE	n	Mean	SE
Van Gaal (2014) [†]	Lixisenatide 20µg QD	158	-0.7	0.1	152	-2.51	0.3	NR	NR	NR
	Sitagliptin 100mg QD	161	-0.7	0.1	160	-1.17	0.3	NR	NR	NR

Anhang 3 Charakteristika der eingeschlossenen Studien [#14]

	Year	Background treatment in both study groups	Differential interventions in study groups	Duration of interventions	N	Number of men	Mean age	Mean baseline HbA _{1c}	Mean body-mass index (kg/m ²)	Mean baseline weight (kg)	Mean duration of diabetes
Buse et al ⁶	2011	Glargine + metformin, pioglitazone, or both	Lixisenatide vs placebo	30 weeks	259	148 (57%)	59 years	8.4%	33.5	94.4	12 years
DeVries et al ⁶	2012	Metformin and liraglutide	Demirir vs no demirir	26 weeks (after 12 week liraglutide run-in phase)	373	177 (55%)	57 years	8.2%	34.4	95.7	8.6 years
Li et al ⁷	2012	Basal insulin or premixed insulin + metformin, sulfonylurea, thiazolidinedione, glinide, α-glucosidase inhibitor	Liraglutide vs no liraglutide	12 weeks	84	50 (60%)	52 years	8.7%	30.35	87.5	9.2 years
Seino et al (GetGoal-L-Asia) ⁸	2012	Basal insulin + sulfonylurea	Lixisenatide vs placebo	24 weeks	311	149 (48%)	58.3 years	8.5%	25.2	65.8	13.9 years
Riddle et al (GetGoal-Duo 1) ⁹	2013	Glargine plus metformin + thiazolidinedione	Lixisenatide vs placebo	24 weeks (after 12 week titration of glargine)	446	222 (50%)	56 years	7.6%	31.8	87	9.2 years
Riddle et al (GetGoal-1) ⁹	2013	Basal insulin + metformin	Lixisenatide vs placebo	24 weeks	495	228 (46%)	57 years	8.4%	32.1	87.7	12.5 years
Diamant et al ¹⁰	2014	Glargine plus metformin	Lixisenatide vs lispro (with each meal)	30 weeks (after 12 week titration of glargine)	510	261 (51%)	59.4 years	8.2%	32.5	90.2	11.48 years
Lane et al ¹¹	2014	CSII or MDI + metformin	Liraglutide vs no liraglutide	24 weeks	37	17 (46%)	59.7 years	7.8%	39.6	120	17.1 years
Mathieu et al ¹²	2014	Degludec plus metformin	Liraglutide vs insulin aspart (with largest daily meal)	28 weeks	177	116 (66%)	61 years	7.7%	32.2	93.3	12.3 years
Rosenstock et al ¹³	2014	Glargine + metformin, pioglitazone, or both	Albiglutide weekly vs lispro (with each meal)	26 weeks (after 4-8 week titration of glargine)	566	268 (47%)	55.5 years	8.5%	Not available	92.1	11 years
Shao et al ¹⁴	2014	Glargine	Lixisenatide vs insulin aspart (with each meal)	12 weeks	60	29 (48%)	42.5 years	7.6%	30.4	85.9	Newly diagnosed
De Wit et al ¹⁵	2014	Basal insulin + bolus insulin or metformin, sulfonylurea, or both	Liraglutide vs no liraglutide	26 weeks	50	31 (62%)	58 years	7.4%	33	100.1	7.9 years
Ahmam et al ¹⁶	2014	Basal insulin + metformin	Liraglutide vs placebo	26 weeks	450	Not available	Not available	8.2%	32.2	Not available	12.1 years
Rosenstock et al (Lixliam) ¹⁷	2014	Metformin	Lixisenatide/ glargine fixed combination vs glargine	24 weeks	373	Not available	Not available	8.0%	32.1	Not available	6.7 years
Seino et al (LIRA-ADO2INSULIN) ¹⁸	2014	Insulin (basal, premixed, basal-bolus)	Liraglutide vs placebo	26 weeks	257	144 (56%)	60.5 years	8.8%	25.6	66.8	Not available

CSII=continuous subcutaneous insulin infusion; MDI= multiple daily insulin injections; HbA_{1c}=glycated haemoglobin.

Table 1: Characteristics of Included studies