Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Semaglutid (Ozempic®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4 E

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.10.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **11**
Abkürzungsverzeichnis ... **15**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **18**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 18
4.2 Methodik ... 35
4.2.1 Fragestellung ... 35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 38
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 45
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 50
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 50
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität eingeschlossener Endpunkte ... 51
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 75
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 76
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 79
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 83
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 85
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 85
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 94
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 97
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 99
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 99
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 121
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 122
4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT ... 124
4.3.1.3.1.1 Mortalität ... 125
4.3.1.3.1.2 Morbidität ... 134

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 208
4.3.1.3.1.4 Sicherheit ... 219
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 260
4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen ... 267
4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ... 274
4.3.1.3.2.3 Meta-Analyse ... 292
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 292
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 306
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 306
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 306
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 306
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 306
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 307
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 309
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 309
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 310
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 310
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 311
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 311
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 312
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 312
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 312
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 312
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 313
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 313
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 313
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 313
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 314
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 314
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 324
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 335
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 336
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 336
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 336
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 336
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 336
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 339
4.7 Referenzliste ... 340

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 347
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... 351
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 353
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 354
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 391
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 412

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung 21
Tabelle 4-2: Übersicht über die direkt vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber SoC + Placebo 31
Tabelle 4-3: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung 38
Tabelle 4-4: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte der Studie SUSTAIN 6 52
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Demographische Charakteristika 101
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen 103
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Antidiabetische Begleitmedikation 105
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Kardiovaskuläre Begleitmedikation 105
Tabelle 4-15: Während der Studie begonnene Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Antidiabetische Begleitmedikation 116
Tabelle 4-16: Während der Studie begonnene Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Kardiovaskuläre Begleitmedikation 117
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“ 125
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Zeit bis zum EAC-bestätigten Tod (unabhängig von dessen Ursache) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 126

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Kardiovaskulärer Tod“ 129
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „kardiovaskulärer Tod“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Zeit bis zum EAC-bestätigten kardiovaskulären Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 131
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „MACE“ 134
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „MACE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten MACE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 136
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „nicht tödlicher Schlaganfall“ 139
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht tödlicher Schlaganfall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 141
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ 144
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 146
Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ 149
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 151
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ... 154
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 156
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „koronare Revaskularisierung“ 159
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „koronare Revaskularisierung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten EAC-bestätigten koronaren Revaskularisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 161
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Transiente ischämische Attacke“ 164

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „transiente ischämische Attacke“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 165

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transienten ischämischen Attacke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 166

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ ... 169

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 170

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 171

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die einzelnen Zielereignisse des Endpunkts „Nephropathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 174

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ ... 178

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 179

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 180

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die einzelnen Zielkomponenten des Endpunkts „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 183

Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Änderung des HbA_{1c}“ ... 195

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung des HbA_{1c}“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 196

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Woche 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 196

Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Änderung des Körpergewichts“ ... 199

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 104“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 199

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 200

Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Schilddrüsenerkrankung“ ... 203

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schilddrüsenerkrankung“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 203

Tabelle 4-62: Ergebnisse für EAC-bestätigte Schilddrüsenerkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 204

Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Pankreatitis“ ... 205

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Pankreatitis“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 206

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „EAC-bestätigte Pankreatitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 207
Tabelle 4-66: Operationalisierung von „SF-36v2“ ... 208
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SF-36v2“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 209
Tabelle 4-68: Rücklaufquoten für den Fragebogen SF-36v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 210
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Änderung des SF-36v2-PCS (Baseline bis Woche 104)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 212
Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Änderung des SF-36v2-MCS (Baseline bis Woche 104)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 213
Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Änderung in SF-36v2 – Einzeldomänen (Baseline bis Woche 104)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 214
Tabelle 4-72: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ ... 219
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 221
Tabelle 4-74: Ergebnisse für „SUE (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 222
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „SUE (Gesamtrate)“ ohne relevante Morbiditätsendpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 223
Tabelle 4-76: Deskriptive Darstellung der SUE nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 225
Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 227
Tabelle 4-78: Deskriptive Darstellung der UE nach MedDRA SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten (in mind. einem Arm, bezogen auf PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 228
Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Therapierabbruch aufgrund von UE (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 232
Tabelle 4-80: Deskriptive Darstellung für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 233
Tabelle 4-81: Operationalisierung von „Unerwünschten Ereignissen speziellen Interesses (UESI)“ ... 236
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI)“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 238
Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 239
Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Nicht schwere symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) ... 240

Tabelle 4-85: Ergebnisse für PT „Herzinsuffizienz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 241
Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Koronare Arterienerkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 242
Tabelle 4-87: Ergebnisse für PT „Koronararterienbypass“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243
Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Periphere Revaskularisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 244
Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 245
Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 246
Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 247
Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 248
Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 249
Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Dyspepsie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 250
Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Abdominalschmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 251
Tabelle 4-96: Ergebnisse für „Schmerzen Oberbauch“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 252
Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Verminderter Appetit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 253
Tabelle 4-98: Kaplan-Meier-Schätzer für die Dauer gastrointestinaler UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 257
Tabelle 4-99: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6) 258
Tabelle 4-100: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte der Studie SUSTAIN 6 263
Tabelle 4-101: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus *a priori* definierten Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „MACE“ (SUSTAIN 6) 267
Tabelle 4-102: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Krankheitsschwere pro Endpunkt (SUSTAIN 6, Hauptanalyse: Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen) 268
Tabelle 4-103: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus Subgruppenanalysen nach Stratifizierungsfaktoren pro Endpunkt (SUSTAIN 6, Hauptanalyse: Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen) 271
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht (männlich / weiblich) für den Endpunkt „transiente ischämische Attacke“ (SUSTAIN 6) 274

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 2 (OECD / nicht OECD) für den Endpunkt „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ (SUSTAIN 6) 276

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 2 (OECD / nicht OECD) für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104“ (SUSTAIN 6) 279

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Krankheitsschwere (Baseline HbA_{1c}) für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104“ (SUSTAIN 6) 279

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region (Europa / Rest der Welt) für den Endpunkt „schwere Hypoglykämie“ (SUSTAIN 6) 280

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Koronararterienbypass“ (SUSTAIN 6) 281

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Übelkeit“ (SUSTAIN 6) 282

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline-Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ (SUSTAIN 6) 283

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104“ (SUSTAIN 6) ... 286

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts “ (SUSTAIN 6) 286

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den Endpunkt „Schilddrüsenerkrankung“ (SUSTAIN 6) 287

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „SF-36v2-PCS“ (SUSTAIN 6) 288

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „SF-36v2 – Körperliche Rollenfunktion“ (SUSTAIN 6) 289

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „SF-36v2 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (SUSTAIN 6) 289

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den Endpunkt „Erbrechen“ (SUSTAIN 6) 290

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den Endpunkt „Obstipation“ (SUSTAIN 6) 291

Tabelle 4-120: Übersicht der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte 301

Tabelle 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 306

Tabelle 4-122: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 307

Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 307

Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 308

Tabelle 4-125: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 308

Tabelle 4-126: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 310
Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 311
Tabelle 4-128: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 311
Tabelle 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 313
Tabelle 4-130: Definition der Evidenzstufen nach AM-NutzenV [7] 314
Tabelle 4-131: Ergebnissicherheit, Einstufung der Beleglage und Zielgrößenkategorie für patientenrelevante Endpunkte 319
Tabelle 4-132: Übersicht der direkt-vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Semaglutid + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC 325
Tabelle 4-133: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 335
Tabelle 4-134: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 339
Tabelle 4-135: Suchstrategie für RCT in Medline 348
Tabelle 4-136: Suchstrategie für RCT in EMBASE 349
Tabelle 4-137: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries 350
Tabelle 4-138: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern 351
Tabelle 4-139: Liste der ausgeschlossenen Studien. 354
Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SUSTAIN 6 (NN9535-3744) 391
Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SUSTAIN 6 (NN9535-3744) 413

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Jährliche Übergangsraten zwischen den verschiedenen Stadien der Nierenbeteiligung bis hin zum Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit T2DM in der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Quelle: Modifiziert nach [35] 62

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95

Abbildung 4-3: Pfade für ausgewählte medizinische Ereignisse von besonderem Interesse für die Adjudizierung 110

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod (unabhängig von dessen Ursache) für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)..... 127

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod (unabhängig von dessen Ursache) für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)..... 128

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten kardiovaskulären Tod für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *in-trial*)..... 132

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten kardiovaskulären Tod für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen..... 133

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten MACE-Ereignisses für die Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen 137

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten MACE-Ereignisses für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen 138

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfall für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen. 142

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)..... 143

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkt für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)..... 147

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkt für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)..... 148

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, In-Trial)..... 152

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*) 153

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*) 157

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*) 158

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten koronaren Revaskularisierung für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*) 162

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten koronaren Revaskularisierung für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*) 163

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten transienten ischämischen Attacke für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*) 167

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten transienten ischämischen Attacke für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*) 168

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*) 172

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*) 173

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Makroalbuminurie für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*) 175

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und MDRD ≤ 45 mL/min/1,73 m^2 für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*) 176

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten kontinuierlichen Nierenersatztherapie für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*) 177

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie (FAS, *In-Trial*) 181

Abbildung 4-28: Sensitivitätsanalyse – Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*) 182

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*) 184

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Glaskörperblutung für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)..... 185

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Behandlung mit intravitrealen Agenzien für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)..... 186

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Diabetes-bedingten Erblindung für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)..... 187

Abbildung 4-33: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie (FAS, *In-Trial*)..... 188

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie für Patienten mit Retinopathie in der Vorgeschichte für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)..... 189

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie für Patienten ohne Retinopathie in der Vorgeschichte für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)..... 190

Abbildung 4-36: Mittlerer HbA_{1c}-Wert über Zeit (Baseline bis Woche 104) bei Patienten mit EAC-bestätigter Retinopathie (FAS, *In-Trial*) 192

Abbildung 4-37: Mittlerer HbA_{1c}-Wert über Zeit (Baseline bis Woche 104) bei Patienten ohne EAC-bestätigte Retinopathie (FAS, *In-Trial*) 193

Abbildung 4-38: Inzidenz von Komplikationen diabetischer Retinopathie nach Retinopathie zu Baseline und HbA_{1c}-Senkung zu Woche 16. **A:** Patienten ohne Retinopathie zu Baseline; **B:** Patienten mit bestehender Retinopathie zu Baseline. Angegeben sind die beobachteten Inzidenzraten pro 100 *Patient Years of Risk* (PYR); Fehlerbalken entsprechen den 95 %-KI. Die Zeit unter Risiko ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis oder der Zensierung. Quelle: [39] 194

Abbildung 4-39: Mittlerer HbA_{1c}- Wert im zeitlichen Verlauf (Baseline bis Woche104) für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*) 198

Abbildung 4-40: Mittleres Körpergewicht im zeitlichen Verlauf (Baseline bis Woche 104) (FAS, *In-Trial*) 202

Abbildung 4-41: Prävalenz gastrointestinaler Ereignisse nach Behandlungswoche und Schweregrad nach *pre-defined MedDRA search* 255

Abbildung 4-42: Prävalenz gastrointestinaler Ereignisse (*pre-defined MedDRA search*) nach Behandlungswoche (FAS, *In-Trial*) 256

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten transienten ischämischen Attacke (Geschlecht: männlich) (FAS, *In-Trial*)..... 275

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten transienten ischämischen Attacke (Geschlecht: weiblich) (FAS, *In-Trial*) 276

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie (Region 2: OECD) (FAS, *In-Trial*) 277

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie (Region 2: nicht OECD) (FAS, *In-Trial*) 278

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkt (Baseline-Therapie mit Insulin: ja) (FAS, *In-Trial*) 284

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkt (Baseline-Therapie mit Insulin: nein) (FAS, *In-Trial*) 285

Abbildung 4-49: CONSORT-Flow-Chart zur Studie SUSTAIN 6. 411

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE-Hemmer	*Angiotensin Converting Enzyme*-Hemmer
ADA	*American Diabetes Association*
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMI	*Body Mass Index*
CKD-EPI	*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
COPD	Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
CT	Computergestützte Axialtomographie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	*Data Monitoring Comittee*
DMP	Disease-Management-Programm
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
EAC	Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee)*
EAG	*Event Adjudication Group* (als Teil des EAC)
eCRF	*Electronic Case Report Forms*
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur *(European Medicines Agency*)
EU-CTR	*EU Clinical Trials Register*
FAS	*Full Analysis Set*
FDA	*U. S. Food and Drug Administration*
FPG	Nüchtern-Plasmaglukosespiegel *(Fasting Plasma Glucose)*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	*Glucagone like peptide 1*
GLP-1 RA	GLP-1 Rezeptor-Agonisten
H‘g	Hedges‘g
HDL-C	*High Density Lipoprotein-C*
HLGT	*High Level Group Term* nach MedDRA
HLT	*High Level Term* nach MedDRA
HR	*Hazard Ratio*

Abkürzung	**Bedeutung**
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	*Intention to treat*
IV/WRS	*Interactive Voice-/Web Response System*
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	*Low Density Lipoprotein-C*
MACE	Schweres kardiovaskuläres Ereignis *(Major Adverse Cardiovascular Event)*
MCS	Psychische Summenskala *(Mental Component Summary)*
MD	Mittelwertdifferenz *(Mean Difference)*
MDRD	*Modification of Diet in Renal Disease*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	*New York Heart Association*
OAD	Orales Antidiabetikum
OAK	Orale Antikoagulanzien
OECD	*Organisation for Economic Cooperation and Development*
OR	*Odds Ratio*
PG	Plasmaglukosespiegel
PT	Bevorzugter Begriff (*Preferred Term*)
PYR	Patientenjahre unter Risiko *(Patient years of risk)*
qd	1-mal täglich
qw	1-mal wöchentlich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie *(Randomized controlled trial)*
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SAS	*Safety Analysis Set*
SD	Standardabweichung *(Standard deviation)*

Abkürzung	**Bedeutung**
SF-36v2	*36-Item Short Form (Version 2)*
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter-2 *(Sodium glucose cotransporter-2)*
SMQ	*Standardized MedDRA Query*
SoC	Patientenindividuelle Hintergrundtherapie gemäß den entsprechenden Leitlinien *(Standard of Care)*
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (*System Organ Class*)
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUSAR	Verdachtsfälle unerwarteter schwerwiegender unerwünschte Ereignisse *(Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions)*
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TAH	Thrombozytenaggregationshemmeroder
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
TZD	Thiazolidindion
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE speziellen Interesses
ULN	*Upper Limit of Normal*
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation *(World Health Organization)*
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Was ist der medizinische Zusatznutzen von Semaglutid in der zugelassenen Dosierung, zusätzlich zu *Standard of Care* (SoC) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie?

Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz dargestellt. Bestverfügbare Evidenz sind in diesem Fall randomisierte, kontrollierte Studien (RCT).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Semaglutid entweder in der Kombination mit einem oder zwei anderen glukosesenkenden Arzneimitteln oder in Kombination mit Insulin und nur für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2017-B-214) festgelegt [1]:

für die Kombination mit einem anderen glukosesenkenden Arzneitmittel:

- 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.

für die Kombination mit zwei anderen glukosesenkenden Arzneimitteln:

- 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.

und für die Kombination mit Insulin:

- Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin[1] *oder* Liraglutid[1])

[1] *Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373;2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa150470 BZW: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).*

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 Versorgungsleitlinien [2, 3] *Standard of Care* (SoC) + Placebo.

In bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wurde diese Vergleichstherapie bereits anerkannt [4]

Novo Nordisk Pharma GmbH folgt daher bei der Festlegung der Vergleichstherapie bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und wählt *Standard of Care* als Vergleichstherapie.

Zugelassene Dosierungen für Semaglutid s.c. sind 0,25 mg, 0,5 mg und 1,0 mg 1-mal wöchentlich. Die Startdosierung von 0,25 mg Semaglutid stellt keine Erhaltungsdosis dar [5].

Datenquellen

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

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

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

Eine ergänzend durchgeführte bibliographische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern ergaben keine weiteren relevanten Studien (RCT) im Anwendungsgebiet, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid herangezogen werden können. Die Ergebnisse der Suchen finden sich in Abschnitt 4.3.1.1 und die Dokumentation der Recherche in Anhang 4-A und Anhang 4-B.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Semaglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung

		Einschlusskriterium		**Ausschlusskriterium**
Patienten-population	E1	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.	A1	Andere Indikation als E1
Intervention	E2	Semaglutid + SoC[1]	A2	Andere Intervention als E2
Komparator	E3	SoC[1] + Placebo	A3	Andere Vergleichsintervention als A3
Endpunkte	E4	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: - Gesamtmortalität - Morbidität • Kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt) • Mikrovaskuläre Ereignisse (Nephropathie, diabetische Retinopathie) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit	A4	Keine Angaben zu mindestens einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT)	A5	Studie ist keine RCT
Studiendauer	E6	Studiendauer von mindestens 24 Wochen	A6	Studien kürzer als E6
Publikations-typ	E7	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne ausführliche Ergebnisberichte, Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
Sprache	E8	Deutsch oder Englisch	A8	Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch

1: Patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der makrovaskulären Begleiterkrankungen gemäß den entsprechenden nationalen Leitlinien, einschließlich insbesondere Empagliflozin oder Liraglutid und/oder Humaninsulin.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte sowohl auf Studienebene als auch für jeden patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Die detaillierte Darstellung findet sich in Anhang 4-F.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie SUSTAIN 6 wurden ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben und entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) einschließlich eines CONSORT-Flow-Charts in Anhang 4-E dargestellt.

Die Ergebnisse der Studienphasen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Semaglutid wurden in Abschnitt 4.3.1.3 für jeden patientenrelevanten Endpunkt tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben. Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden für kontinuierliche Endpunkte die Mittelwertdifferenz und standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges‘ g), für *Time-to-event* Analysen das Hazard Ratio sowie relatives Risiko, Odds Ratio und absolute Risikodifferenz für dichotome Endpunkte berechnet und dargestellt. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse war nicht durchführbar, da es sich bei SUSTAIN 6 um eine einzige relevante Studie handelt.

Abschließend wurden eine Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Validität der herangezogenen Endpunkte, der Studienqualität und der Evidenzstufe vorgenommen. Anhand dessen wurden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bestimmt und in Abschnitt 4.4.2 beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischem Zusatznutzen

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen basieren auf der pivotalen RCT SUSTAIN 6. Es wurden die patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien *Mortalität*, *Morbidität*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* dargestellt. Keiner der Endpunkte lieferte Hinweise auf einen relevanten Unterschied zwischen den einzelnen Semaglutid-Dosierungen (0,5 mg vs. 1 mg). Die weitere Diskussion beschränkt sich daher auf die Ergebnisse der Hauptanalyse, in der beide Einzeldosierungen zu einer Semaglutid-Behandlungsgruppe zusammengefasst waren (Tabelle 4-2).

Medizinischer Nutzen

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Semaglutid ist mit der Zulassung durch die *European Medicines Agency* (EMA) bereits nachgewiesen [6].

Medizinischer Zusatznutzen

Die im folgenden dargestellten Effektschätzer wurden post-hoc gemäß den Anforderungen des G-BA berechnet. Alle durchgeführten post-hoc-Analysen sind im Gegensatz zu den im Studienbericht dargestellten, präspezifizierten Analysen nicht adjustiert; Details der Methodik sind Abschnitt 4.2.5.2.2 zu entnehmen. Die Ergebnisse der vorliegenden post-hoc-Analysen können daher leicht von den im Studienbericht berichteten Ergebnissen abweichen.

Mortalität

Gesamtmortalität

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

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

Kardiovaskulärer Tod

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

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

Morbidität

MACE

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

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

Nicht tödlicher Schlaganfall

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

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

Nicht tödlicher Myokardinfarkt

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

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

Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris

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

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

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

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

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

Koronare Revaskularisierung

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

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

Transiente ischämische Attacke

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

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

Neue oder sich verschlechternde Nephropathie

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

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

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

Komplikationen bei diabetischer Retinopathie

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

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

Die Analyse der einzelnen Zielereignisse des kombinierten Endpunktes „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ (definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation oder Glaskörperblutung oder Behandlung mit intravitrealen Agenzien oder Diabetes-bedingte Erblindung) ergab für alle Zielereignisse ein Ungleichgewicht zuungunsten von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde jedoch einzig für die „Notwendigkeit einer Photokoagulation“ festgestellt. Es wurde nur eine sehr geringe Anzahl Diabetes-bedingter Erblindungen beobachtet.

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

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

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

H’g [95 % KI]; -0,58 [-0,7; **-0,5**]

Änderung des Körpergewichts bis Woche 104

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

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

H’g [95 % KI]; -0,16 [-0,2; -0,1]

Schilddrüsenerkrankung

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

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

Pankreatitis

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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]

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

Sicherheit

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

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

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

Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

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

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

Therapieabbruch aufgrund von UE

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

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

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

Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI)

Schwere Hypoglykämie (als SUE berichtet)

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

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

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

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

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

Herzinsuffizienz

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

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

Koronare Arterienerkrankung

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

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

Koronararterienbypass

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

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

Periphere Revaskularisierung

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

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

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

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

Reaktionen an der Injektionsstelle

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 trat bei 17 Patienten (1,03 %) mit Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 21 Patienten (1,27 %) mit Placebo + SoC mindestens eine

Reaktion an der Injektionsstelle auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

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

Effektmodifikation in Subgruppen

Bei der Beurteilung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollten die mit multiplem Testen in Zusammenhang stehende α-Fehler-Kumulierung, die die Zunahme der Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art (falsch positive Testergebnisse) beschreibt, sowie bei der Interpretation der Resultate kleiner Fallzahlen innerhalb der Subgruppen berücksichtigt werden. Es wurden für 44 Endpunkte bis zu 410 Subgruppenanalysen durchgeführt. Unter der Annahme, dass keine Subgruppeneffekte vorliegen, wären daher zufallsbedingt ca. 21 positive Interaktionsterme ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation zu erwarten. Es zeigten sich 15 positive Interaktionsterme für eine Effektmodifikation. Die Anzahl der beobachteten Effektmodifikationen liegt somit deutlich unterhalb des Bereiches der zufallsbedingt zu erwarteten Ergebnisse. Auch sind keine auffälligen Häufungen über die Endpunkte oder Subgruppen hinweg zu beobachten. Auf Grund dessen wird insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen (Abschnitt 4.3.1.3.2).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Eine Übersicht des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber SoC + Placebo in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten sowie die zugrunde liegenden Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 ist in Tabelle 4-2 dargestellt.

Die Ergebnisse der diesem Dossier zugrunde liegenden Studie SUSTAIN 6 belegen die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid zur Behandlung des T2DM. Aufgrund der langen Studiendauer von 104 Wochen randomisierter Behandlungsphase, der Größe der Studienpopulation von insgesamt 3.297 Patienten und dem hohen kardiovaskulären Risiko der eingeschlossenen Patienten sind die Ergebnisse dieser Studie von außerordentlicher Relevanz.

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 wieder. Die für die Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten typischen gastrointestinalen 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 therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT festzustellen, die sich in einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen äußert. Entsprechend der AM-NutzenV § 5, Absatz 7 [7] 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.

Tabelle 4-2: Übersicht über die direkt vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber SoC + Placebo

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß[1] [95 %-KI]** **p-Wert**	**Zusatznutzen**	
		Ausmaß	**Wahrscheinlichkeit**
Mortalität			
Gesamtmortalität[2]	HR: 1,031 [0,723; 1,470] p = 0,8671	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Kardiovaskuläre Mortalität[2]	HR: 0,955 [0,631; 1,443] p = 0,8258	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Morbidität			
Kardiovaskuläre Morbidität			
MACE[2]	HR: 0,729 [0,569; 0,935] p = 0,0129	**beträchtlich**	**Beleg**
Nicht tödlicher Schlaganfall[2]	HR: 0,608 [0,377; 0,982] p = 0,0421	**beträchtlich**	**Beleg**
Nicht tödlicher Myokardinfarkt[2]	HR: 0,729 [0,501; 1,063] p = 0,1004	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris[2]	HR: 0,813 [0,463; 1,427] p = 0,4699	Zusatznutzen nicht belegt.	-

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß[1] [95 %-KI]** **p-Wert**	**Zusatznutzen**	
		Ausmaß	**Wahrscheinlichkeit**
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz[2]	HR: 1,094 [0,756; 1,583] p = 0,6329	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Koronare Revaskularisierung[2]	HR: 0,678 [0,500; 0,919] p = 0,0122	**beträchtlich**	**Beleg**
Transiente ischämische Attacke[2]	HR: 0,769 [0,337; 1,753] p = 0,5320	Zusatznutzen nicht belegt	-
Mikrovaskuläre Morbidität			
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie[2]	HR: 0,609 [0,444; 0,837] p = 0,0022	**beträchtlich**	**Beleg**
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie[2]	HR: 1,733 [1,097; 2,739] p = 0,0184	**Schadenspotenzial**	**Beleg**
Weitere diabetesspezifische Morbiditätsendpunkte			
Änderung des HbA_{1c} bis Woche 104	MD: -0,87 [-1,0; -0,8] p < 0,0001 H' g: -0,58 [-0,7; -0,5]	**gering**	**Beleg**
Änderung des Körpergewichts bis Woche 104	MD: -3,66; [-4,1; -3,2]; p < 0,0001 H' g: -0,16 [-0,2; -0,1]	**nicht quantifizierbar**	**Beleg**
Schilddrüsenerkrankung[2]	RR: 0,67 [0,11; 3,99] OR: 0,667 [0,111; 3,995] RD: -0,06 [-0.33; 0,21] p = 1,0000[3]	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Pankreatitis[2]	RR: 0,75 [0,32; 1,78] OR: 0,749 [0,315; 1,783] RD: -0,18 [-0,72; 0,36] p = 0,6626[3]	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36v2			
PCS	MD: 1,05 [0,5; 1,6] p = 0,0002 H' g: 0,17 [0,1; 0,2]	**nicht quantifizierbar**	**Beleg**
MCS	MD: 0,57 [-0,1; 1,3] p = 0,1023	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Sicherheit			
Gesamtraten			
Anzahl Patienten mit ≥ SUE	RR: 0,90 [0,82; 0,99] OR: 0,850 [0,738; 0,980] RD: -3,74 [-7,02; -0,46]	**beträchtlich**	**Beleg**

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß[1] [95 %-KI]** **p-Wert**	**Zusatznutzen**	
		Ausmaß	**Wahrscheinlichkeit**
	p = 0,0270[3]		
Anzahl Patienten mit ≥ UE	RR: 0,99 [0,97; 1,02] OR: 0,930 [0,743; 1,164] RD: -0,67 [-2,75; 1,41] p = 0,5299[3]	Zusatznutzen / Schadenspotenzial nicht belegt.	-
Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	RR: 1,96 [1,57; 2,44] OR: 2,099 [1,650; 2,671] RD: 6,38 [4,35; 8,40] p < 0,0001[3]	**Schadenspotenzial**	**Beleg**
UE speziellen Interesses (UESI)			
Hypoglykämien			
Schwere Hypoglykämie	RR: 1,07 [0,53; 2,15] OR: 1,068 [0,526; 2,167] RD: 0,06 [-0,60; 0,72] p = 0,8594[3]	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
Nicht schwere symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)	RR: 1,07 [0,96; 1,19] OR: 1,099 [0,946; 1,276] RD: 1,96 [-1,15; 5,07] p = 0,2218[3]	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
Kardiovaskuläre UESI			
Herzinsuffizienz	RR: 1,45 [0,80; 2,63] OR: 1,452 [0,793; 2,660] RD: 0,49 [-0,30; 1,27] p = 0,2295[2]	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
Koronare Arterienerkrankung	RR:1,35 [0,73; 2,52] OR: 1,359 [0,723; 2,553] RD: 0,36 [-0,38; 1,11] p = 0,3459[3]	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
Koronararterienbypass	RR: 0,54 [0,28; 1,06] OR: 0,538 [0,273; 1,061] RD: -0,67 [-1,39; 0,05] p = 0,0970[3]	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
Periphere Revaskularisierung	RR: 0,35 [0,14; 0,89] OR: 0,351 [0,138; 0,892] RD: -0,67 [-1,23; -0,10] p = 0,0341[3]	**beträchtlich**	**Beleg**
Gastrointestinale UESI			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 1,45 [1,34; 1,58] OR: 1,938 [1,685; 2,228] RD: 16,10 [12,76; 19,44]	**Schadenspotenzial**	**Beleg**

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß[1] [95 %-KI]** **p-Wert**	**Zusatznutzen**	
		Ausmaß	**Wahrscheinlichkeit**
	p < 0,0001[3]		
Verminderter Appetit	RR: 5,75 [3,87; 8,54] OR: 6,268 [4,171; 9,421] RD: 8,07 [6,51; 9,63] p < 0,0001	**Schadenspotenzial**	**Beleg**
Weitere UESI			
Reaktionen an der Injektionsstelle	RR: 0,81 [0,43; 1,53] OR: 0,808 [0,425; 1,537] RD: -0,24 [-0,97; 0,49] p = 0,6251[3]	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-

1: Die dargestellten Effektschätzer wurden post-hoc nach den Anforderungen des G-BA berechnet. Alle durchgeführten post-hoc Analysen waren im Gegensatz zu den im Studienbericht dargestellten präspezifierten Analysen unadjustiert. Die Ergebnisse der vorliegenden post-hoc Analysen können daher leicht von den Ergebnissen im Studienbericht abweichen.

2: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein externes Komitee (*Event Adjudication Committee*, EAC). Es werden nur durch das EAC bestätigte Ereignisse dargestellt.

3: Der p-Wert wurde mittels Fishers exaktem Test berechnet und bezieht sich auf RR, OR und RD.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Semaglutid (Ozempic®) ist von *der European Medicines Agency* (EMA) und damit auch in Deutschland seit dem 08.02.2018 zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität sowohl zur Monotherapie als auch zur Add-on-Kombinationstherapie zugelassen. In der Monotherapie ist Semaglutid (Ozempic®) zugelassen, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist. In der Kombinationstherapie ist Semaglutid zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM zugelassen [6].

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Semaglutid ist mit der Zulassung durch die EMA bereits nachgewiesen [6].

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Zusatznutzen von Semaglutid in der Add-on-Kombinationstherapie anhand der folgenden Fragestellung zu untersuchen:

Was ist der medizinische Zusatznutzen von Semaglutid in der zugelassenen Dosierung, zusätzlich zu *Standard of Care* (SoC) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie?

Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz dargestellt. Bestverfügbare Evidenz sind in diesem Fall randomisierte, kontrollierte Studien (RCT).

Im vorliegenden Modul 4E werden T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko betrachtet.

Es wird davon ausgegangen, dass diese Patienten in der Regel nicht mit einer Monotherapie behandelt werden.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Semaglutid entweder in der Kombination mit einem oder zwei anderen glukosesenkenden Arzneimitteln oder in Kombination mit Insulin und nur für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2017-B-214) festgelegt [1]:

für die Kombination mit einem anderen glukosesenkenden Arzneitmittel:

- 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.

[1]*Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373;2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa150470 BZW: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).*

für die Kombination mit zwei anderen glukosesenkenden Arzneimitteln:

- 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.

und für die Kombination mit Insulin:

- Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin[1] *oder* Liraglutid[1])

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 Versorgungsleitlinien [2, 3] *Standard of Care* (SoC) + Placebo.

In bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wurde diese Vergleichstherapie bereits anerkannt [4].

Novo Nordisk Pharma GmbH folgt daher bei der Festlegung der Vergleichstherapie bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und wählt *Standard of Care* als Vergleichstherapie.

Zugelassene Dosierungen für Semaglutid s.c (Ozempic®) sind 0,25 mg, 0,5 mg und 1,0 mg 1-mal wöchentlich. Die Startdosierung von 0,25 mg Semaglutid stellt keine Erhaltungsdosis dar [5].

Patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet T2DM sind im Allgemeinen *Mortalität*, *Morbidität* (insbesondere die Vermeidung kardiovaskulärer und mikrovaskulärer Ereignisse sowie die Vermeidung von Hypoglykämien), der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und die Verringerung von *Nebenwirkungen*. Nähere Erläuterungen finden sich in den Abschnitten 4.2.2. und 4.2.5.2.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Für die Auswahl in die Bewertung einzubeziehender Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer und des Publikationstyps (Tabelle 4-3) formuliert.

Tabelle 4-3: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung

		Einschlusskriterium (E)		**Ausschlusskriterium (A)**
Patienten-population	E1	Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.	A1	Andere Indikation als E1
Intervention	E2	Semaglutid + SoC[1]	A2	Andere Intervention als E2
Komparator	E3	Placebo + SoC[1]	A3	Andere Vergleichsintervention als A3
Endpunkte	E4	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: - Gesamtmortalität - Morbidität • Kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt) • Mikrovaskuläre Ereignisse (z. B. Nephropathie, diabetische Retinopathie) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit	A4	Keine Angaben zu mindestens einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT)	A5	Studie ist keine RCT

		Einschlusskriterium (E)		Ausschlusskriterium (A)
Studiendauer	E6	Studiendauer von mindestens 24 Wochen	A6	Studien kürzer als E6
Publikations-typ	E7	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne ausführliche Ergebnisberichte, Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
Sprache	E8	Deutsch oder Englisch	A8	Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch
1: Patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der makrovaskulären Begleiterkrankungen gemäß den entsprechenden nationalen Leitlinien, einschließlich insbesondere Empagliflozin oder Liraglutid und/oder Humaninsulin.				

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Population (E1/A1)

Ozempic® ist von *der European Medicines Agency* (EMA) und damit auch in Deutschland seit dem 08.02.2018 zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität sowohl zur Monotherapie als auch zur Add-on-Kombinationstherapie zugelassen. In der Monotherapie ist Semaglutid (Ozempic®) zugelassen, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist. In der Kombinationstherapie ist Semaglutid zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM zugelassen [6]. Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko stellen eine relevante und besonders vulnerable Teilpopulation innerhalb des Anwendungsgebietes T2DM dar.

Im vorliegenden Modul 4E werden daher nur solche Studien berücksichtigt, die den Effekt von Semaglutid untersuchen, bei:

- Erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko

Intervention (E2/A2)

Semaglutid ist als subkutane Injektionslösung in der Dosierung 0,25 mg, 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich zugelassen [6]. Die Anfangsdosis beträgt 0,25 mg Semaglutid. Nach 4 Wochen sollte die Dosis auf 0,5 mg angepasst werden. Nach mindestens 4 Wochen mit einer Dosis von 0,5 mg 1-mal wöchentlich kann die Dosis weiter auf 1 mg pro Injektion erhöht werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels weiter zu verbessern. 0,25 mg Semaglutid ist keine Erhaltungsdosis. Höhere wöchentliche Dosen als 1 mg werden nicht empfohlen [5]. Im vorliegenden Dossier werden daher Studien eingeschlossen, die den Effekt von Semaglutid in der therapeutischen Dosierung von 0,5 mg oder 1,0 mg, jeweils 1-mal wöchentlich, untersuchen.

Vergleichsintervention (E3/A3)

Die vom G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV vom 22.11.2017 (Vorgangsnummer 2017-B-214) [1] festgelegte zVT für den Wirkstoff Semaglutid für Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko lautet:

„In der Monotherapie

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

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

In der Kombinationstherapie

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

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder

Metformin + Empagliflozin oder

Metformin + 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 aufgrund unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

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

Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin[1] oder Liraglutid[1])

[1] *Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzien und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373;2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa150470 BZW: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).“*

Analog zu den Nutzenbewertungen von Empagliflozin, Sitagliptin und Saxagliptin [4, 8, 9] sowie der IQWiG-Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid [10] werden Studien eingeschlossen, deren Patienten im Vergleichsarm mit *Standard of Care* (SoC) und Placebo behandelt werden. SoC bedeutet hier eine dem lokalen Standard entsprechende antiglykämische Behandlung gemäß individueller Ziele der Hochrisikopopulation sowie die individuelle Therapie der kardiovaskulären Erkrankung. Entsprechend der Spruchpraxis des G-BA bezüglich der Anerkennung der Vergleichstherapie SoC bei kardiovaskulären Langzeitstudien in der Indikation T2DM entspricht die Studie SUSTAIN 6 der vom G-BA herangezogenen ZVT.

Endpunkte (E4/A4)

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 22.11.2017 (Vorgangsnummer 2017-B-214) neben *Mortalität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität* und *Sicherheit* die folgenden patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte für die vorliegende Indikation genannt [1]:

- Makrovaskuläre Ereignisse
    - Schlaganfall
    - Myokardinfarkt
- Mikrovaskuläre Ereignisse
    - Diabetische Retinopathie
    - Nephropathie

Studientyp (E5/A5)

Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA, 5. Kapitel § 5 Abs. 3 Satz 2 ist *„die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“* Basis für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin folgend sind Studien höchster Evidenzstufe randomisierte kontrollierte Studien (RCT). Das Heranziehen von Studien geringerer Evidenz bedarf nach Satz 3 bis 5 desselben Paragraphen einer gesonderten Begründung. Da für das hier zu bewertende Arzneimittel Semaglutid zulassungsrelevante RCTs vorliegen, werden für die Studiensuche lediglich RCTs eingeschlossen.

Studiendauer (E6/A6)

Die Mindeststudiendauer, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie T2DM zu treffen, wird vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin mit 24 Wochen angegeben [11]. Es werden daher nur Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen. Dieses entspricht ebenso den Vorgaben der EMA [12].

Publikationstyp (E7/E8)

Da Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin in die Bewertung eingeschlossen werden sollen und deren Qualität auf Basis des CONSORT-Statements beurteilt werden soll, werden nur solche Publikationstypen eingeschlossen, die ein Mindestmaß an Informationsgehalt beinhalten, um die Qualität der Studie beurteilen zu können. Dies betrifft insbesondere auf primäre Studiendaten zu, anhand derer der Zusatznutzen beurteilt wird.

Sprache (E8/A8)

Da Englisch die internationale Wissenschaftssprache ist, aber für die Nutzenbewertung in Deutschland auch in Deutsch publizierte Studienergebnisse relevant sind, werden Publikationen in englischer und deutscher Sprache eingeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 01.08.2018 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie dem „*Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)*“ durchgeführt. Für die Suche nach RCTs wurde ein validierter RCT-Filter angewandt [13]. Eine Beschränkung bezüglich des Zeitpunkts der Veröffentlichung wurde nicht vorgenommen. Im ersten Schritt wurde nach RCTs mit der relevanten Intervention gesucht. Im zweiten Schritt wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie mittels der Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt.

Alle Suchstrategien und Trefferzahlen sind in Anhang 4-A gelistet, die ausgeschlossenen Dokumente befinden sich in Anhang 4-C.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche in Studienregistern erfolgte am 01.08.2018 in den folgenden Registern:

- clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm)

- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/)

Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie vorgenommen. Alle Suchstrategien und Trefferzahlen sind in Anhang 4-B gelistet; eine Liste der ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-D.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sowohl die bibliographische als auch die Studienregistersuche wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Bewertung der Treffer erfolgte nach den in dem Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien. Sollten die zwei Personen voneinander abweichende Ergebnisse erhalten, wurden diese in Diskussion geklärt. Bei Uneinigkeit wurde eine dritte Person zu Rate gezogen.

Die Selektion der relevanten Studien erfolgt in mehreren Schritten: Im ersten Schritt wurden nicht relevante Treffer mittels Screening der Titel und Abstracts ausgeschlossen. Treffer, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden im Volltext gesichtet. Nach dem Volltextscreening wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-D.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung flossen Aspekte des Studiendesigns ein, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und Behandlern. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll und im Studienbericht verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und Durchführung der Methodik (auch von Interimsanalysen) und ggf. nachträgliche Änderungen hierzu wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einstufung als *niedrig* wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Die Beschreibung und Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der in diesem Dossier herangezogenen Studien wurden in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F vorgenommen. Die jeweilige Bewertung der einzelnen Verzerrungsaspekte wurde für jeden Endpunkt im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der in diesem Dossier eingeschlossenen Studien sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4-E dokumentiert. Es werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien für die Nutzenbewertung von Semaglutid herangezogen. Somit erfolgte die Bewertung entsprechend den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart (Anhang 4-E).

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In der für die Nutzenbewertung von Semaglutid bei Typ 2 Diabetes Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko relevanten Studie SUSTAIN 6 wurden die folgenden Patientencharakteristika zu Baseline erhoben und dokumentiert. Die Darstellung der Patientencharakteristika findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Demographische Charakteristika

- Alter und Altersgruppen (50 – 64 Jahre; 65 – 74 Jahre; 75 – 84 Jahre, ≥ 85 Jahre)
- Geschlecht
- Länder
- Abstammung und Ethnizität
- Gewicht, Größe, Body-Mass-Index (BMI), BMI-Gruppe und Taillenumfang

Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen

- Nierenfunktion (eGFR: *estimated glomerular filtration rate*) und Stadium der Nieren-insuffizienz (normal / mild / moderat / schwer / Endstadium)
- Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankung (klinisch/subklinisch)
- Vitalzeichen: Blutdruck (systolisch, diastolisch) und Herzfrequenz

- Lipidstatus (LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin)
- Raucherstatus
- Diabetesdauer in Jahren
- HbA_{1c} und Nüchtern-Plasmaglukosespiegel (FPG)
- Vorgeschichte diabetischer Komplikationen (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, Makroangiopathie)
- Vorgeschichte von Pankreatitis und Gallenblasenerkrankung

Begleitmedikation

- antidiabetisch (jegliche antidiabetische Medikation, Insulin, Sulfonylharnstoff, Alpha-Glukosidase-Inhibitoren, Biguanid, DPP4-Inhibitoren, SGLT-2-Inhibitoren, Glitazone)
- kardiovaskulär (jegliche kardiovaskuläre Medikation, Blutdrucksenker, Diuretika, Lipidsenker, antithrombotische Medikamente)

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität eingeschlossener Endpunkte

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte werden nachfolgend beschrieben. Es werden nur diejenigen Endpunkte betrachtet, zu denen in den eingeschlossenen Studien Ergebnisse berichtet wurden. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden im Rahmen der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nicht erhoben und daher nachfolgend nicht weiter betrachtet.

Die Ergebnisse der relevanten Studie SUSTAIN 6 werden in Abschnitt 4.3.1 dargestellt. Die Darstellung umfasst alle patientenrelevanten Endpunkte der herangezogenen Studie. Von den oben genannten Vorgaben wird nicht abgewichen.

Gemäß AM-NutzenV § 2 Abs. 3 [7] umfassen patientenrelevante therapeutische Effekte insbesondere die „*Verbesserung des Gesundheitszustandes*“, die „*Verkürzung der Krankheitsdauer*“, die „*Verlängerung des Überlebens*“, die „*Verringerung von Nebenwirkungen*“ sowie die „*Verbesserung der Lebensqualität*“.

Insgesamt wurden dazu die im Folgenden beschriebenen patientenrelevanten Endpunkte im Dossier dargestellt. Eine Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte befindet sich in Tabelle 4-4.

Tabelle 4-4: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte der Studie SUSTAIN 6

Nutzendimension **Endpunkt**
Mortalität
• Gesamtmortalität • Kardiovaskulärer Tod
Morbidität
• MACE[1] (M*ajor adverse cardiovascular event*) (definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) • Nicht tödlicher Schlaganfall[1] • Nicht tödlicher Myokardinfarkt[1] • Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris[1] • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz[1] • Transiente ischämische Attacke (TIA)[1] • Neue oder sich verschlechternde Nephropathie[1] • Komplikationen bei diabetischer Retinopathie[1] • Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104 • Änderung des Körpergewichts bis Woche 104 • Schilddrüsenerkrankung[1] • Pankreatitis[1]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
• SF-36v2 (36-Item Short Form Version 2)
Sicherheit
• Gesamtraten (SUE, UE, Studienabbruch aufgrund von UE)

• UE speziellen Interesses (UESI)
  ○ Hypoglykämien
  - schwere Hypoglykämie (als SUE berichtet)
  - nicht schwere symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)
  ○ Kardiovaskuläre UESI
  - Herzinsuffizienz
  - koronare Arterienerkrankung
  - Koronararterienbypass
  - periphere Revaskularisierung
  ○ Gastrointestinale UESI
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC): Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch
  - verminderter Appetit
  ○ Reaktionen an der Injektionsstelle

1: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein externes Komitee (*Event Adjudication Committee*, EAC). Aufgrund deren höherer Validität werden nur durch das EAC bestätigte Ereignisse dargestellt.

Mortalität

Operationalisierung

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität wurde als Zeit von Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod (jeglicher Ursache) erhoben. Todesfälle wurden durch das EAC klassifiziert als:

- Kardiovaskulärer Tod (Definition s. unten)
- Nicht kardiovaskulärer Tod, definiert als:
  - Tod spezifischer Ursache, von der nicht angenommen wird, dass sie kardiovaskulärer Natur ist
- Tod unbestimmter Ursache, definiert als:
  - Tod, der keiner der Kategorien kardiovaskulärer Tod oder nicht kardiovaskulärer Tod zugeordnet werden kann

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ umfasst EAC-bestätigte Todesfälle jeglicher Ursache.

Kardiovaskulärer Tod

Der kardiovaskuläre Tod wurde als Zeit von Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod kardiovaskulärer Ursache (einschl. Tod unbestimmter Ursache) erhoben. Der EAC-bestätigte kardiovaskuläre Tod beinhaltet die folgenden Ereignisse:

- Tod aufgrund eines akuten Myokardinfarkts
- Plötzlicher Herztod
- Tod aufgrund von Herzversagen
- Tod aufgrund von Schlaganfall
- Tod aufgrund kardiovaskulärer Eingriffe
- Tod aufgrund kardiovaskulärer Blutung
- Tod anderer kardiovaskulärer Ursache (Ursache, die nicht in den oben genannten Kategorien enthalten ist, aber bekannt und spezifisch ist, z.B. pulmonale Embolie oder periphere Arterienerkrankung)
- Todesfälle, für die keine andere spezifische kardiovaskuläre oder nicht kardiovaskuläre Ursache festgestellt werden kann, werden als kardiovaskuläre Todesfälle angenommen und daher im Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ dargestellt

Patientenrelevanz

„Gesamtmortalität“ und „Kardiovaskulärer Tod“ sind gemäß AM-NutzenV § 2 Abs. 3 [7] patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zu einer „Verlängerung des Überlebens“ führt. In der Studie SUSTAIN 6 war „kardiovaskulärer Tod“ eines der Zielereignisse des primären Endpunkts „MACE“. Diese Endpunkte wurden vom G-BA bereits in vergangenen Nutzenbewertungen zu Diabetes mellitus Typ 2 als patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt [4, 8].

Morbidität

Laut Nationaler Versorgungsleitlinie (NVL) [2] ist die Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre sowie weitere makrovaskuläre und mikrovaskuläre Folgekomplikationen Ziel der Therapie des T2DM.

Der G-BA bestätigte im Beratungsgespräch zur Nutzenbewertung von Semaglutid am 22.11.2017 (Vorgangsnummer 2017-B-214), dass in der Indikation T2DM *„insbesondere die Reduktion kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität als patientenrelevant erachtet“* wird [1].

Kardiovaskuläre Ereignisse

MACE

Operationalisierung

Der Endpunkt MACE und seine Zielereignisse wurden als Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten *Major Adverse Cardiovascular Event* (MACE) erhoben. Der kombinierte Endpunkt MACE umfasst die folgenden Ereignisse:

- Kardiovaskulärer Tod oder
- Nicht tödlicher Myokardinfarkt oder
- Nicht tödlicher Schlaganfall

Dabei war kardiovaskulärer Tod wie anfangs beschrieben definiert.

Patientenrelevanz

In den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Forderung ergänzender versorgungsrelevanter Studien für die Bewertung der Zweckmäßigkeit der Glinide hat der G-BA selbst den kombinierten Endpunkt MACE-3 als primären Endpunkt der durchzuführenden Langzeitstudien gefordert [14].

Die im primären Endpunkt MACE abgebildeten sowie weitere kardiovaskuläre Ereignisse wurden vom G-BA bereits in früheren Verfahren zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. In der Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan im Anwendungsgebiet symptomatische, chronische Herzinsuffizienz erfolgte die Bewertung des Zusatznutzens auf

Grundlage der Einzelkomponenten eines kardiovaskulären Endpunktes [15]. Hierzu gehörten Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz sowie Myokardinfarkt.

Die Endpunkte „MACE“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“, „nicht tödlicher Schlaganfall“ „transiente ischämische Attacke“ und „stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wurden vom IQWiG im Rahmen der Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid als patientenrelevant erachtet [10].

Schlaganfall

Operationalisierung

Ein Schlaganfall war definiert als eine akute Episode fokaler oder globaler neurologischer Dysfunktion, die von einer Gefäßschädigung des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina, als Folge einer Blutung oder eines Infarkts verursacht wird. Schlaganfälle wurden durch das EAC klassifiziert als:

- Ischämischer Schlaganfall, definiert als:
  - akute Episode fokal zerebraler, spinaler oder retinärer Dysfunktion, welche durch einen Infarkt von Gewebe des Zentralnervensystems verursacht wird. Eine Hämorrhagie kann die Folge eines ischämischen Schlaganfalls sein. In diesem Fall ist der Schlaganfall ein ischämischer Schlaganfall mit hämorrhagischer Transformation und kein hämorrhagischer Schlaganfall.
- Hämorrhagischer Schlaganfall, definiert als:
  - akute Episode fokaler oder global zerebraler oder spinaler Dysfunktion, welche durch eine intraparenchymale intraventrikulare subarachnoide Hämorrhagie verursacht wird.
- Schlaganfälle unbestimmter Ursache, definiert als:
  - akute Episode fokaler oder globaler neurologischer Dysfunktion, welche durch eine angenommene Schädigung des Gehirns, des Rückenmarks oder der retinalen Gefäße als Folge einer Hämorrhagie oder eines Infarktes verursacht wurde, für die aber keine ausreichenden Informationen vorliegen, um sie als ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall zu kategorisieren.

Dargestellt werden alle EAC-bestätigten Schlaganfälle, unabhängig von ihrer Klassifikation.

Patientenrelevanz

Patienten mit T2DM weisen ein erhöhtes Risiko für makrovaskuläre Erkrankungen und deren Komplikationen wie Schlaganfall, chronische ischämische Herzkrankheit (*coronary heart disease*, CHD), und periphere Gefäßerkrankungen auf [16-18]. Zudem ist auch das Sterberisiko aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse deutlich erhöht [19, 20]. So sterben etwa 80 % der T2DM-Patienten an den Folgen einer Herz-Gefäß-Erkrankung [21]. In Deutschland sind Schlaganfälle die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache einer lebenslangen Behinderung [21].

Unter einem Schlaganfall versteht man einen schlagartigen Ausfall bestimmter Funktionen des Gehirns [22]. Es lassen sich zwei verschiedene Arten des Schlaganfalls unterscheiden [23]: Es gibt zum einen den ischämischen Schlaganfall, der auf eine Durchblutungsstörung im Gehirn zurückzuführen ist und zum anderen den hämorrhagischen Schlaganfall (Hirnblutung), der durch den Einriss eines Blutgefäßes und dem folgenden unkontrollierten Bluteinstrom ins Gehirn entsteht [23].

80 % der Schlaganfälle sind ischämische Schlaganfälle, welche auf unterschiedliche Arten entstehen können:

- Arterio-arterielle Embolien können aufgrund atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen, das heißt lokaler Gefäßverengungen in den zuführenden, hirnversorgenden Arterien, entstehen, wodurch sich in der Folge sogenannte Thromben (kleine Blutgerinnsel) bilden. Diese können abreißen und mit dem Blutstrom in kleinere Arterien des Gehirns verschleppt werden und letztlich im Gehirn eine lokale Ischämie (Durchblutungsstörung gefolgt von einer Sauerstoff-/Nährstoff-Armut) auslösen [23].

- 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 [23]. 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 (Arteriolosklerose) 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 [23].

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 [23]. Die patientenrelevanten Symptome eines Schlaganfalls umfassen unter anderem einseitige Lähmungen oder Muskelschwäche, Sprachschwierigkeiten, Sehstörungen, Schwindelanfälle, Bewusstseinstrübungen, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit und/oder plötzliche starke Kopfschmerzen [24]. Zudem kommt es in Folge von Schlaganfällen bei Patienten häufig zu Persönlichkeitsveränderungen und Depressionen [25].

Schlaganfall, akute koronare Herzkrankheit (KHK), und periphere arterielle Verschlusskrankheit (*peripheral arterial diesease*, PAD) erfordern oft intensive Behandlungen, wie z. B. Koronararterien-Bypass-Operation (*coronary artery bypass grafting*, CABG), perkutane Koronarintervention (PCI) und/oder Fibrinolyse. Häufig benötigen Patienten mit diesen Erkrankungen eine Betreuung nach dem Akutstadium sowie eine Langzeitbehandlung und -pflege [26].

Kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen aus diesem Grund hohe Kosten für das deutsche Gesundheitssystem. Laut der vom RKI und Statistischem Bundesamt veröffentlichten Gesundheitsberichterstattung 2008 beliefen sich die durch kardiovaskuläre Ereignisse verursachten Kosten auf 35,5 Milliarden Euro, was etwa einem Sechstel der gesamten Ausgaben für Gesundheitsversorgung in Deutschland in diesem Jahr entsprach [27]. Von allen kardiovaskulären Ereignissen entfielen im Jahr 2008 auf zerebrovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall 7,8 Milliarden Euro, auf ischämische Herzerkrankungen wie Herzinfarkt 7 Milliarden Euro und auf Herzinsuffizienz 2,7 Milliarden Euro. Darüber hinaus gehören KHK, Angina pectoris, Schlaganfall und Myokardinfarktzu den 20 häufigsten Ursachen für einen Krankenhausaufenthalt [28]. 40 % der Menschen in Deutschland sterben an Herz-Kreislauf-Erkrankungen [29].

Betrachtet man von den kardiovaskulären Erkrankungen nur Schlaganfälle aller Art, wurden die gesamten direkten medizinischen Kosten im ersten Jahr nach einem Ereignis mit 13.273 € pro Patient angegeben [30]. Etwa die Hälfte der Kosten ist bereits in den ersten 4 Wochen nach dem Ereignis entstanden; 80 % der Kosten wurden in den ersten 6 Monaten erreicht [30, 31]. Die sozialen und wirtschaftlichen Folgen des Schlaganfalls belasten Patienten, Kostenträger und die Gesellschaft erheblich in Bezug auf vorzeitigen Tod, Langzeitinvalidität, eingeschränkte soziale Funktionsfähigkeit, Pflegekosten, Produktivitätsverlust und informelle Pflegezeit [32].

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 [21]. Dabei spielen insbesondere Diabetes mellitus und Bluthochdruck als Risikofaktoren eine zentrale Rolle bei der Erhöhung des Risikos [21, 33]. Der Schlaganfall ist jedoch bei Weitem keine Krankheit, die ausschließlich ältere Patienten betrifft [21]. 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 [21, 33].

Zusammenfassend sind 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 [23].

Myokardinfarkt

Operationalisierung

Der Begriff Myokardinfarkt sollte laut EAC-Kriterien verwendet werden, wenn der Nachweis einer Myokardnekrose vorliegt, der im klinischen Kontext konsistent mit einer Myokard-ischämie ist. Im Allgemeinen bedarf die Diagnose einer Kombination aus:

- Nachweis einer Myokardnekrose (entweder Veränderung kardialer Biomarkern oder post-mortem pathologische Befunde) und
- unterstützende Information aus der klinischen Präsentation, EKG-Veränderungen oder den Ergebnissen bildgebender Verfahren zur Untersuchung der Myokard- oder Koronararterien.

Detaillierte diagnostische Kriterien für klinische Präsentation, Biomarker, EKG-Veränderungen zur Adjudizierung von Myokardinfarkten sind in den EAC-Kriterien im CSR spezifiziert.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „koronare Revaskularisierung“ ist patientenrelevant gemäß AM-NutzenV [7], da eine Reduktion des Risikos, eine dieser Langzeitkomplikationen des T2DM zu erleiden, eine Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt.

Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Operationalisierung

Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ wurde als Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris erhoben.

Damit eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris vom EAC bestätigt wurde, mussten die Kriterien 1 bis 4 zutreffen.

1. Ischämische Beschwerden (Angina oder Symptome, die als äquivalent angesehen werden) mit einer Dauer von ≥ 10 min, die wie folgt auftreten:
    - in Ruhe *oder*
    - in einem beschleunigten Muster mit regelmäßigen Episoden auftreten, die mit einer abnehmenden Leistungsfähigkeit einhergehen
2. Ungeplante Hospitalisierung innerhalb von 24 h des Auftretens der letzten Symptome. Hospitalisierung ist definiert als eine stationäre Aufnahme oder ein Besuch einer Notaufnahme, der in einem Krankenhausaufenthalt von mindestens 24 h resultiert.
3. Mindestens einer der folgenden Befunde:
    - Neue oder sich verschlechternde ST- oder T-Wellenveränderungen im Ruhe-EKG, transiente ST-Hebung (Dauer < 20 min) *oder*
    - Eindeutiger Nachweis einer induzierbaren Myokardischämie
4. Negative kardiale Biomarker und kein Nachweis eines akuten Myokardinfarkts.

Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wurde als Zeit von Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz erhoben.

Damit eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz vom EAC bestätigt wurde, mussten alle der Kriterien 1 bis 5 zutreffen:

1. Aufnahme in ein Krankenhaus aufgrund von Herzinsuffizienz als Primärdiagnose
2. Krankenhausaufenthalt von mindestens 24 h
3. Der Patient präsentiert sich mit neuen oder sich verschlechternden Symptomen einer Herzinsuffizienz, die mindestens eines der folgenden Symptome beinhalten:
    - Dyspnoe (Ruhedyspnoe, Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe)
    - Verminderte Belastungstoleranz
    - Fatigue
    - Andere Symptome einer verschlechterten Durchblutung des Endorgans oder Volumenüberlastung

4. Objektiver Beleg einer neuen oder sich verschlechternden Herzinsuffizienz gemäß prädefinierter Kriterien

5. Beginn oder Intensivierung einer spezifischen Therapie der Herzinsuffizienz, einschließlich mindestens einer der folgenden Therapieoptionen:

    - Intensivierung einer oralen diuretischen Therapie
    - Intravenöse diuretische, inotrope oder vasodilatorische Therapie
    - Mechanische oder chirurgische Intervention, einschließlich:
        - Mechanische Kreislaufunterstützung (z.B. intraaortale Ballonpumpe, kreislaufunterstützendes System)
        - Mechanischer Flüssigkeitsentzug (z.B. Ultrafiltration, Hämofiltration oder Dialyse).

Patientenrelevanz

Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse sind auch nach den allgemeinen Methoden des IQWiG [34] patientenrelevant, da Patienten durch die Hospitalisierung erheblich in der Wahrnehmung ihrer Funktionen und Aktivitäten beeinträchtigt werden. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass eine Hospitalisierung nur dann erfolgt, wenn Krankheitssymptome auftreten, die auf Grund ihrer Schwere eine Versorgung im Krankenhaus erfordern.

Koronare Revaskularisierung

Operationalisierung

Der Endpunkt „koronare Revaskularisierung“ wurde als Zeit von Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten koronaren Revaskularisierung erhoben.

Eine koronare Revaskularisierung ist eine perkutane koronare Intervention (PCI) oder ein offener chirurgischer Eingriff, der dazu dient, die Durchblutung des Myokards zu verbessern. PCI war definiert als das Einsetzen eines angioplastischen Führungsdrahts, Ballons oder einer anderen Vorrichtung (z.B. Stent, Atherektomie-Katheter, Brachytherapie-Vorrichtung oder Thrombektomie-Katheter) in eine native Koronararterie oder koronares Arterienbypass-Transplantat zur mechanischen koronaren Revaskularisierung.

Der Gebrauch von intravaskulärem Ultraschall, fraktioneller Flussreserve (FFR) oder das Einführen eines Führungsdrahtes zur Feststellung der Schwere einer koronaren Läsion wurde nicht als PCI gewertet.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „koronare Revaskularisierung“ ist patientenrelevant gemäß AM-NutzenV [7], da eine Reduktion des Risikos, eine Langzeitkomplikation des T2DM zu erleiden, die einen solchen chirurgischen Eingriff notwendig macht, eine Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt.

Transiente ischämische Attacke

Operationalisierung

Transiente ischämische Attacken (TIA) wurden als Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transienten ischämischen Attacke erhoben.

Eine transiente ischämische Attacke ist definiert als eine vorübergehende fokale neurologische Dysfunktion von < 24 h Dauer, welche durch eine Gefäßschädigung des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina verursacht wird, ohne Nachweis eines akuten Infarktes mittels Bildgebungsverfahren.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „koronare Revaskularisierung“ ist patientenrelevant gemäß AM-NutzenV [7], da eine Reduktion des Risikos, eine dieser Langzeitkomplikationen des T2DM zu erleiden, eine Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt.

Mikrovaskuläre Ereignisse

Neue oder sich verschlechternde Nephropathie

Operationalisierung

Der Endpunkt „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ wurde als Zeit von Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten, neu auftretenden oder sich verschlechternden Nephropathie erhoben.

Neue oder sich verschlechternde Nephropathie war definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse:

- Neu auftretende, persistente Makroalbuminurie (> 300 mg in 24 h-Sammelurin oder > 300 mg/g Kreatinin in einer Stichprobe)
- Andauernde Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und Kreatinin-Clearance (MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) ≤ 45 mL/min/1,73 m^2) oder
- Kontinuierliche Nierenersatztherapie (ohne akute reversible Ursache) oder
- Tod durch akutes Nierenversagen.

Patientenrelevanz

Gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“ [35] 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 Albuminurie und der Nierenfunktionsverlust sind unabhängige Risikomarker für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Die Wahrscheinlichkeit für Menschen mit Diabetes an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben, ist um ein Vielfaches höher als die Wahrscheinlichkeit eine Niereninsuffizienz zu entwickeln [36]. Bereits eine Albuminurie ist für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ein starker Risikomarker. Je höher die Albuminausscheidung bei der Ausgangsuntersuchung ist, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit des Fortschreitens bis hin zu Proteinurie [37].

Die Übergangswahrscheinlichkeiten von der Mikroalbuminurie in die Stadien der Nephropathie unter Berücksichtigung der Gesamtmortalität sind in Abbildung 4-1dargestellt [35].

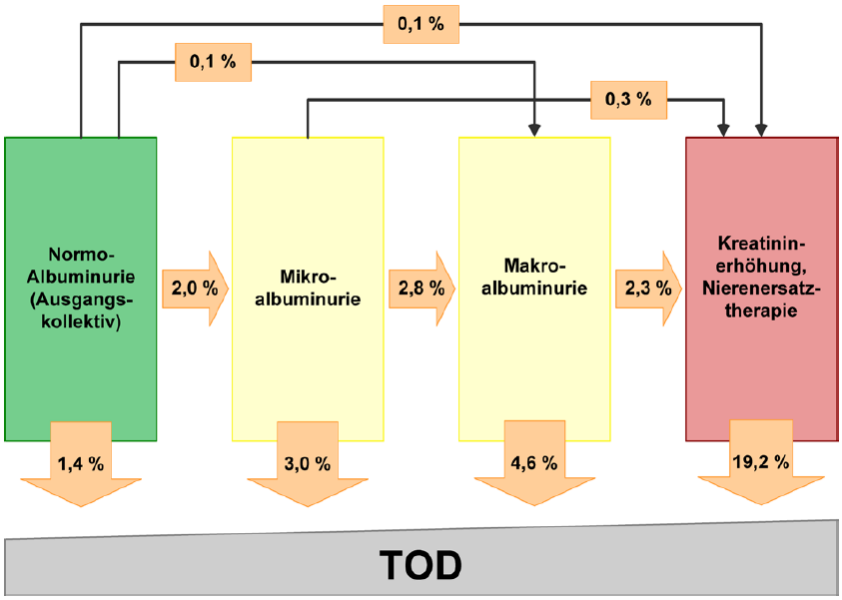


Abbildung 4-1: Jährliche Übergangsraten zwischen den verschiedenen Stadien der Nierenbeteiligung bis hin zum Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit T2DM in der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Quelle: Modifiziert nach [35]

Demnach steigt die jährliche Todesrate der Patienten mit steigender Albuminurie; im Stadium der Mikroalbuminurie entspricht die jährliche Todesrate in etwa der Progressionsrate zur Makroalbuminurie (3,0 % bzw. 2,8 %). Im Stadium der Makroalbuminurie ist die Todesrate doppelt so hoch wie die Progressionsrate zur manifesten Niereninsuffizienz bzw. Dialyse (4,6 % bzw. 2,3 %). In dem fortgeschrittenen Nephropathiestadium beträgt die jährliche Todesrate 19,2 %.

Dementsprechend ist eine neue oder sich verschlechternde Nephropathie von Beginn des Stadiums der Mikroalbuminurie gemäß AM-NutzenV patientenrelevant [7]. Die Verringerung des Risikos, eines dieser Ereignisse zu erleiden, stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar. Dies hat der G-BA 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) als für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid geeignet einschätzt [1].

Im Rahmen der Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid wurde der Endpunkt „Nierenfunktionsstörung“ vom IQWiG als patientenrelevant eingestuft und zur Bewertung herangezogen [10].

Komplikationen bei diabetischer Retinopathie

Operationalisierung

Komplikationen diabetischer Retinopathie wurden als Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie erhoben.

Das Auftreten der ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie war definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse:

- Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation oder
- Glaskörperblutung oder
- Behandlung mit intravitrealen Agenzien oder
- Diabetes-bedingte Erblindung (definiert als visuelle Aktivität nach Snellen-Skala ≤ 20/200 [6/60]) oder Gesichtsfeld < 20° im besseren Auge und mit bestmöglicher Korrektur)

Patientenrelevanz

Die typischen diabetesbedingten Komplikationen im Auge reichen von einer Sehschärfeminderung durch die diabetische Retinopathie, einer vorzeitigen Linsentrübung bis hin zur Erblindung oder zum Verlust des Auges. Mittels augenärztlicher Vorsorgeuntersuchungen und rechtzeitiger Therapie kann eine Erblindung in der Regel verhindert werden [38].

Die möglichst normnahe Blutzuckereinstellung wurde lange als der bestverfügbare Schutz vor Retinopathien angesehen und dabei in seiner Wertigkeit überschätzt [21]. Sowohl bei T1DM als auch T2DM mehren sich die Hinweise, dass diese normnahe Blutzuckereinstellung in einem fortgeschrittenen Stadium der Retinopathie die weitere Progression nicht mehr verhindern kann. Zur Vermeidung von Retinopathien wird generell empfohlen, einen HbA_{1c}-Wert unter 7 % anzustreben [21]. In der Literatur wird jedoch vor einem zu strengen Einhalten dieser Zielsetzung gewarnt, da durch das Absenken des HbA_{1c} auf wesentlich tiefere Werte das Hypoglykämierisiko ansteigt, das vor allem bei T2DM-Patienten mit bereits bestehenden Schäden an den großen Blutgefäßen ungünstig ist [21].

Besonders Patienten, die ein oder mehrere der folgenden Charakteristka aufweisen, scheinen ein hohes Risiko für neue oder sich verschlechternde Komplikationen diabetischer Retinopathie aufzuweisen, insbesondere wenn der HbA_{1c} bei diesen Patienten in relativ kurzer Zeit stark abgesenkt wird [39]:

- lange Dauer der Diabetes-Erkrankung,
- hoher Ausgangs-$HbA1_c$-Wert,
- bereits vorbestehenden Komplikationen diabetischer Retinopathie und
- Insulin-Behandlung

Eine schnelle und starke Blutzuckeroptimierung während der Schwangerschaft, nach bariatrischer Chirurgie (z. B. Magenverkleinerung) und nach intensivierter Insulinbehandlung führte in verschiedenen Studien zudem zunächst zu einem beschleunigten Fortschreiten der diabetischen Retinopathie [39]. Dieses als „*Early Worsening*“ bezeichnete Phänomen des erhöhten Risikos für eine Retinopathie bildet sich jedoch nach heutiger Kenntnis wieder zurück, und die Langzeitprognose für die Patienten ist bei sofortiger guter HbA_{1c}-Einstellung günstiger [38].

Zur Verhinderung bzw. Progressionsverzögerung einer diabetischen Retinopathie ist neben der Blutzuckeroptimierung die Blutdrucksenkung mittels Gabe eines *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE)-Hemmers als bisheriges Therapieprinzip etabliert [21]. Zudem ist bei T2DM-Patienten die Berücksichtigung des Blutdrucks und einer Nierenschädigung bereits bei erstmaliger Diagnose einer Retinopathie vonnöten. Angelehnt an die Sekundärintervention nach einem Herzinfarkt sollten auch Menschen mit T2DM und gleichzeitiger Nephropathie entsprechend behandelt werden [21]. Langfristig profitieren diese Patienten von einer intensivierten Kombinationsbehandlung von hohem Blutzucker, Blutdruck und Blutlipiden sowie von Plättchenaggregationshemmung zusätzlich zur Lebensstilintervention [21].

Weitere diabetesspezifische Endpunkte

Als diabetesspezifische Endpunkte der Kategorie Morbidität werden die Änderung des HbA_{1c}-Wertes sowie die Änderung des Körpergewichts bis Woche 104 dargestellt.

Änderung des HbA_{1c}

Operationalisierung

Für den Endpunkt "Änderung des HbA_{1c}" wird die mittlere Änderung des HbA_{1c} von der Randomisierung (Baseline) bis Woche 104 sowie der zeitliche Verlauf des mittleren HbA_{1c}-Wertes bei Patienten beider Behandlungdgruppen (Semaglutid / Placebo) dargestellt. HbA_{1c}-Werte wurden aus Blutproben bestimmt, die laut Studienprotokoll bei den Visiten zu Woche 0, 8, 16, 30, 44, 56, 80, 92 und 104 entnommen wurden.

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der glykämischen Kontrolle, gemessen am HbA_{1c}-Wert, ist laut nationaler Versorgungsleitlinie ein spezifisches Ziel der Behandlung des T2DM [2]. So wird zur Prävention von Folgekomplikationen empfohlen, bei Patienten mit T2DM einen HbA_{1c}-Korridor von 6,5 % bis 7,5 % anzustreben.

Änderung des Körpergewichtes

Operationalisierung

Für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichtes" wird die mittlere Änderung des Körpergewichts von der Randomisierung (Baseline) bis Woche 104 dargestellt. Das Körpergewicht wurde laut Studienprotokoll bei 12 Visiten von Randomisierung bis Woche 104 bestimmt. Die Patienten sollten zu diesen Visiten nüchtern erscheinen.

Patientenrelevanz

Ein Großteil der Patienten mit T2DM ist adipös. Gleichzeitig ist eine unerwünschte Gewichtszunahme eine bekannte Nebenwirkung von Insulin und insulinotropen Arzneimitteln zur Therapie des T2DM. So sieht das IQWiG die Steigerung des Körpergewichts im Abschlussbericht zur Bewertung der Glinide als eine unerwünschte Arzneimittelwirkung [40].

Eine Gewichtsreduktion kann bei adipösen Patienten mit T2DM das Risiko für Komorbiditäten wie koronare Herzkrankheit und Hypertonie senken. Gemäß nationaler Versorgungsleitlinie ist daher die Reduktion des Körpergewichts ein Ziel der Therapie des T2DM [2]. So wird bei Patienten mit einem BMI von 27 bis 35 kg/m^2 eine Gewichtsabnahme von 5 % und bei einem BMI > 35 kg/m^2 eine Gewichtsabnahme von > 10 % empfohlen.

Damit sind sowohl die Verbesserung der glykämischen Kontrolle als auch die Änderung des Körpergewichts, da sie für Patienten mit T2DM mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes verbunden, und damit patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV [7].

Schilddrüsenerkrankungen und Pankreatitis

Operationalisierung

Ebenfalls unter Morbidität wurden die Endpunkte „Schilddrüsenerkrankungen“ und „Pankreatitis“ aufgeführt.

Der Endpunkt „Schilddrüsenerkrankung“ wurde als Anzahl der Patienten mit mindestens einer EAC-bestätigten Schilddrüsenerkrankung von Randomisierung bis Woche 104 erhoben.

Es wurden die folgenden Schilddrüsenerkrankungen adjudiziert:

- Schilddrüsenerkrankungen, die eine Thyreoidektomie, einschließlich einer partiellen Thyreoidektomie (z.B. Lobektomie, partielle Lobektomie) erforderlich machten
- Neoplasien der Schilddrüse.

Der Endpunkt „Pankreatitis“ wurde als Anzahl der Patienten mit mindestens einer EAC-bestätigten Pankreatitis zu Woche 104 erhoben.

Pankreatitis ist ein entzündlicher Prozess der Pankreas.

Für die Diagnose einer akuten Pankreatitis mussten 2 der folgenden 3 Kriterien zutreffen:

- Gradueller oder plötzlicher schwerer Schmerz im zentralen Abdomen,
- Amylase und /oder Lipase > 3 x ULN (*Upper Limit of Normal*) und
- Charakteristische Befunde in relevanten bildgebenden Verfahren (z. B. computergestützte Axialtomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder Ultraschall).

Chronische Pankreatitis wurde durch einen charakteristischen Befund in Bildgebungsverfahren (Ultraschall, CT, MRT) mit anormalem Pankreas-Funktionstest oder charakteristische histologische Befunde definiert.

Es werden alle EAC-bestätigten Fälle von Pankreatitis dargestellt.

Die Endpunkte „Schilddrüsenerkrankung“ und „Pankreatitis“ sind gemäß AM-NutzenV patientenrelevant [7], da die Verringerung des Risikos, eines dieser Ereignisse zu erleiden, eine Verringerung von Nebenwirkungen darstellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Operationalisierung

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des SF-36v2 als Änderung bis Woche 104 erhoben. Zur Interpretation der Ergebnisse und Validität der Ergebnisse wurden ergänzend die Rücklaufquoten dargestellt.

Der SF-36 ist ein generischer und international anerkannter Fragebogen zur Einschätzung der Lebensqualität durch den Patienten [41]. Dieses Messinstrument bildet die folgenden acht Dimensionen mit insgesamt 36 Fragen der allgemeinen Gesundheit ab, die wiederum in der physischen (*Physical Component Score*, PCS) und mentalen (*Mental Component Score*, MCS) Summenskala zusammengefasst werden [42-44].

SF-36-PCS

- Körperliche Funktionsfähigkeit (10 Items)
- Körperliche Rollenfunktion (4 Items)
- Körperliche Schmerzen (2 Items)
- Allgemeiner Gesundheitszustand (5 Items)

SF36-MCS

- Vitalität (4 Items)
- Soziale Funktionsfähigkeit (2 Items)
- Emotionale Rollenfunktion (3 Items)
- Mentaler Gesundheitszustand (5 Items)

Die Berechnung der SF-36 Summenskalen wird von Ware et al. (2014) detailliert beschrieben [44]. Ein hoher Wert zeigt einen besseren physischen oder mentalen Gesundheitsstatus bzw. eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der physischen oder mentalen Komponente des Gesundheitsstatus wider.

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß AM-NutzenV prinzipiell patientenrelevant [7]. In der Studie SUSTAIN 6 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität von den Patienten selbst mittels des generischen Fragebogens SF-36 (Version 2) berichtet.

Der Fragebogen SF-36v2 ist laut Aussage des G-BA beim Beratungsgespräch zu Semaglutid am 23.03.2017 (Vorgangsnummer 2017-B-005) ein validiertes generisches Messinstrument, das für die Bewertung des Zusatznutzens grundsätzlich geeignet scheint [45]. Entsprechend wurde der SF-36v2 vom G-BA bereits in früheren Verfahren zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [46, 47].

Sicherheit

Unter der Nutzendimension *Sicherheit* wurden folgende sicherheitsbezogenen Endpunkte zusammengefasst:

- Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten SUE, UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE)
- Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI)
  - Hypoglykämien
  - Kardiovaskuläre UESI
  - Gastrointestinale UESI
  - Reaktionen an der Injektionsstelle

Operationalisierung der Sicherheitsendpunkte

Gesamtraten

Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (SUE, UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE) wurden wie folgt definiert und erhoben:

- Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) von Randomisierung bis Woche 104
- Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) von Randomisierung bis Woche 104
- Anzahl und Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zwischen Randomisierung und Woche 104 vorzeitig abgebrochen haben.

Zusätzlich erfolgte auf Wunsch des G-BA post hoc eine Auswertung der SUE und UE nach PT und SoC entsprechend des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), Version 18.0.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Ein UE ist jegliches, unerwartetes medizinisches Ereignis bei einem Patienten, der ein medizinisches Produkt verabreicht bekommen hat. Es muss nicht zwingend in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen.

Ein UE kann daher jegliches, ungünstiges und unbeabsichtigtes Anzeichen (einschl. eines abnormalen Laborwertes), Symptom oder Erkrankung sein, das vorübergehend mit der Anwendung eines medizinischen Produktes in Zusammenhang steht, unabhängig davon, ob es als mit dem Produkt in Zusammenhang stehend angesehen wird oder nicht.

Dies beinhaltet laut Definition im Studienprotokoll von SUSTAIN 6 alle Ereignisse ab der ersten studienbezogenen Aktivität, nachdem der Patient die Einverständniserklärung unterzeichnet hat, bis zum Ende des Follow-Up.

UE beinhalten:

- eine klinisch signifikante Verschlechterung einer Begleiterkrankung und
- ein unerwünschter klinischer Laborwert: Ein klinisch signifikanter, anormaler Laborwert, d. h. eine Anomalität, die auf eine Erkrankung und/oder eine Organtoxizität hinweist und so schwer ist, dass sie einer aktiven Handhabung bedarf. Eine aktive Handhabung beinhaltet die aktive Behandlung oder weitere Untersuchungen, z. B. eine Änderung der Dosierung eines Medikaments oder regelmäßige Nachbeobachtung aufgrund der Anomalität.

Die folgenden Ereignisse sollten nicht als UE berichtet werden:

- bereits bestehende Vorerkrankungen, einschließlich solche, die als Resultat der Untersuchungen im Rahmen des Screenings festgestellt wurden und
- vorab geplante Eingriffe, es sei denn, der Zustand, für den der Eingriff geplant wurde, hat sich nach der ersten studienbezogenen Aktivität verschlechtert, d. h. seit der Patient die Einverständniserklärung unterzeichnet hat.

Einteilung der UE nach Schweregraden durch den Prüfarzt:

- Mild: Kein oder vorübergehendes Symptom; keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten
- Moderat: Deutliche Symptome; moderate Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten
- Schwer: Beträchtliche Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten; inakzeptabel

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die:

- im Tode enden,
- in einer lebensbedrohlichen Erfahrung resultieren, d. h. einem Ereignis, bei dem der Patient drohte zu sterben (dies bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tode hätte führen können, wäre es schwerwiegender gewesen) oder
- in einer stationären Hospitalisierung oder einem verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus resultieren. Der Begriff „Hospitalisierung“ wird verwendet, wenn ein Patient:
    - in ein Krankenhaus aufgenommen wird oder stationär behandelt wird, unabhängig von der Dauer des physischen Aufenthaltes, oder

- zur Behandlung oder Beobachtung länger als 24 Stunden im Krankenhaus bleibt.

Medizinisches Urteilsvermögen sollte immer herangezogen werden und im Zweifel sollte ein Krankenhaus-Kontakt als Hospitalisierung angesehen werden. Hospitalisierungen aus administrativen, studienbezogenen und sozialen Gründen stellen kein UE dar und sollten daher nicht als UE oder SUE berichtet werden. Krankenhausaufnahmen aufgrund von operativen Eingriffen, die vor Einschluss in die Studie geplant waren, werden nicht als UE betrachtet.

Weiterhin sind SUE als UE definiert, die:

- eine dauerhafte oder signifikante Behinderung/Arbeitsunfähigkeit, d. h. eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen zur Folge hat (z. B. wenn ein Patient nach dem Ereignis oder klinischer Untersuchung eine erhebliche, anhaltende oder dauerhafte Veränderung, Beeinträchtigung oder Störung der Körperfunktion oder Struktur, physischer Aktivität und/oder Lebensqualität hat),

- in einer kongenitalen Anomalie /einem Geburtsfehler resultieren oder

wichtige medizinische Ereignisse darstellen, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder nicht im Tode resultieren oder eine Hospitalisierung notwendig machen; diese können als SUE gewertet werden, wenn sie, basierend auf angemessenem medizinischen Urteilsvermögen, den Patienten bedrohen und einer medizinischen oder chirurgischen Intervention bedürfen, um eines der in dieser Definition genannten Ereignisse zu verhindern.

Therapierabbruch aufgrund von UE

Falls notwendig, durfte das Prüfarzneimittel aus Sicherheitsgründen, die im Zusammenhang mit dem Prüfarzneimittel standen, nach Ermessen des Prüfarztes abgesetzt werden. In diesen Fällen sollte die Therapie mit dem Prüfarzneimittel nicht wieder begonnen werden. Patienten, die das Prüfarzneimittel absetzten, wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, sondern sollten, soweit möglich, weiterhin die geplanten Visiten einhalten. Falls notwendig, konnten im Protokoll definierte Besuche des Studienzentrums in diesen Fällen durch Telefongespräche ersetzt werden. Der primäre Grund für das Absetzten des Prüfarzneimittels musste im elektronischen Prüfbogen spezifiziert werden.

Da in der Studie SUSTAIN 6 das Absetzen der Studienmedikation gemäß Protokoll nicht zum Studienabbruch führte, wird im Dossier die Rate der vorzeitigen Therapieabbrüche dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI)

Als unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI) werden UE dargestellt, die häufig auftraten und/oder für die ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde. Außerdem werden Hypoglykämien als typisches UE im Anwendungsgebiet T2DM

sowie Reaktionen an der Injektionsstelle als UESI dargestellt, da Semaglutid subkutan injiziert wird.

Hypoglykämien

In der Studie SUSTAIN 6 wurden Hypoglykämien sowohl nach ADA-Klassifizierung als auch nach Novo Nordisk-Klassifizierung erhoben. Für das Dossier erfolgte eine zusätzliche *post-hoc*-Auswertung, um den speziellen Anforderungen des G-BA an die Operationalisierung von Hypoglykämien gerecht zu werden. Die für das vorliegenden Dossier zusätzlich durchgeführte Auswertung von schweren Hypoglykämien, operationalisiert als solche Hypoglykämien, die als SUE berichtet wurden, sowie die Operationalisierung der nicht-schweren symptomatischen Hypoglykämien (PG < 56 mg/dL und Symptome) entsprechen den Anforderungen des G-BA an die Operationalisierung von Hypoglykämien laut Beratungsgespräch am 22.11.2017 (Vorgangsnummer 2017-B-214) [1].

Die folgenden Hypoglykämie-Endpunkte sind im Dossier dargestellt:

Schwere Hypoglykämien

- Hypoglykämien, die als SUE eingestuft wurden oder medizinische Fremdhilfe erforderten

Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien

- Dokumentiertes Symptom und Plasmaglukosewert (PG) ≤ 56 mg/dL

Kardiovaskuläre UESI

Als kardiovaskuläre UESI werden die folgenden Ereignisse nach PT entsprechend MedDRA Version 18.0 dargestellt:

- Herzinsuffizienz,
- koronare Arterienerkrankung,
- Koronararterienbypass und
- periphere Revaskularisierung.

Gastrointestinale UESI

Für den Endpunkt „ gastrointestinale UESI“ erfolgt eine Darstellung nach SoC entsprechend MedDRA Version 18.0:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Außerdem werden die darin zusammengefassten PT entsprechend MedDRA Version 18.0 dargestellt:

- Obstipation,

- Dyspepsie,
- Diarrhö,
- Übelkeit,
- Erbrechen,
- Abdominalschmerz,
- Schmerzen Oberbauch und
- verminderter Appetit

Reaktionen an der Injektionsstelle

Für den Endpunkt „Reaktionen an der Injektionsstelle“ werden die gemäß Studienprotokoll in der *pre-defined MedDRA search* identifizierten Ereignisse dargestellt.

Patientenrelevanz der Sicherheitsendpunkte

Die Vermeidung unerwünschter Ereignisse (UE) ist laut AM-NutzenV prinzipiell patientenrelevant [7]. Die Endpunkte „schwere Hypoglykämien“ und „symptomatische Hypoglykämien“ wurden vom IQWiG im Rahmen der Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid als patientenrelevant erachtet [10].

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind aus den für die kardiovaskulären Morbiditätsendpunkte beschriebenen Gründen im Anwendungsgebiet T2DM patientenrelevant.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind bekannte Nebenwirkungen der Therapie mit der Wirkstoffklasse der GLP-1 Rezeptor-Agonisten, zu denen auch Semaglutid gehört. Aus diesem Grund werden solche gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Arm der Studie SUSTAIN 6 auftraten, als UESI dargestellt.

Validität der patientenrelevanten Endpunkte

Alle im Dossier dargestellten Endpunkte sind direkt patientenrelevant und wurden anhand objektiver Methoden erhoben. Die Zielereignisse des primären Endpunkts MACE, weitere kardiovaskuläre- und mikrovaskuläre Endpunkte sowie Verdachtsfälle auf Pankreatitis und Schilddrüsenerkrankung unterlagen der Bewertung durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee, EAC*), Die Adjudizierung erfolgte auf Basis verblindeter klinischer Daten.

Statistische Methoden

Die Ergebnisse zu ausgewählten patientenrelevanten Endpunkten werden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung dargestellt und beschrieben. Hierbei werden die im Studienbericht dargestellten Maßzahlen (präspezifizierte Analysen), wie z. B. adjustierte Mittelwerte mit Standardfehler bzw. Anteile und entsprechende Mittelwertdifferenzen, berichtet.

Alle durchgeführten *post-hoc*-Analysen [48] sind unadjustiert, d. h. sie basieren auf einfachen Vierfeldertafeln. Wenn nicht anders angegeben, wurden hierfür zwei statistische Modelle bzw. Analysen für den Vergleich der Behandlungsgruppen durchgeführt. Im Gegensatz hierzu fassen die präspezifizierten Analysen der Studienberichte im Normalfall alle Behandlungsgruppen in einem einzigen Modell zusammen. Für die vorliegenden *post-hoc*-Analysen resultiert dies in leicht unterschiedlichen Ergebnissen aus den beiden statistischen Modellen (vorliegendes Dossier vs. Studienbericht). Dies betrifft jedoch nicht die Ergebnisse aus den rein deskriptiven Analysen.

Kontinuierliche Variablen

Kontinuierliche Variablen wurden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) beschrieben.

Falls weder skalenspezifische Irrelevanzschwellen noch Responderanalysen vorliegen, wird für die Relevanzbewertung auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückgegriffen. Als Irrelevanzschwelle wird entsprechend der IQWiG-Methoden 0,2 verwendet: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt.

Dichotome Endpunkte

Dichotome Variablen wurden anhand der beobachteten Häufigkeiten bzw. Anteile beschrieben. Zusätzlich wurden für dichotome Zielvariablen das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die absolute Risikodifferenz (RD) berechnet. Alle Effektmaße sind mit den jeweiligen Intervallschätzern angegeben. Das RR und das OR wurden als Semaglutid über Placebo berechnet. Die RD wurde als Semaglutid minus Placebo berechnet. Die Interpretation der Ergebnisse ist wie folgt:

Bei negativ besetzten Ereignissen bedeuten die Effektschätzer RR bzw. OR < 1 einen Vorteil für Semaglutid und ein RR bzw. OR > 1 einen Vorteil für Placebo. Für den Effektschätzer RD bedeuten Ergebnisse < 0 einen Vorteil für Semaglutid und Ergebnisse > 0 einen Vorteil für Placebo.

Bei positiv besetzten Ereignissen bedeuten Effektschätzer RR bzw. OR > 1 einen Vorteil für Semaglutid und RR bzw. OR < 1 einen Vorteil für Placebo. Für den Effektschätzer RD bedeuten Ergebnisse > 0 einen Vorteil für Semaglutid und Ergebnisse < 0 einen Vorteil für Placebo.

Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurden RR, OR und RD nicht berechnet.

Time-to-Event-Endpunkte

Ereigniszeitanalysen wurden mittels Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Für die entsprechenden Endpunkte ist das geschätzte Hazard Ratio (HR) zusammen mit dem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) angegeben. Das HR wurde als Semaglutid über Placebo berechnet.

Für alle Analysen wurde SAS Version 9.2 oder höher verwendet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[5] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[7] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

[5] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[6] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[7] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Analyse nach Semaglutid-Dosierung

Die primäre Analyse der Studie SUSTAIN 6 ist der jeweils gepoolte Vergleich von Semaglutid (0,5 mg + 1,0 mg) + SoC versus Placebo (0,5 mg + 1,0 mg) + SoC. Als supportive Sensitivitätsanalyse werden die Ergebnisse ergänzend pro Dosisvergleich dargestellt.

Die Fallzahl- und Powerberechnung der Studie SUSTAIN 6 basierte auf der Analyse der gepoolten Semaglutid- bzw. Placebo-Dosierungen. Die Vergleiche der Einzeldosierungen führen aufgrund ihrer deutlich geringeren Patientenzahl zu einem maßgeblichen Powerverlust. Um dennoch auch die Einzelarme hinsichtlich ihrer Wirksamkeit sinnvoll ergänzend beurteilen zu können, muss dieser Powerverlust ausgeglichen werden. Hierfür wurde die sogenannte Anhebungsregel des IQWiG angewandt, welche für genau diese Fälle entwickelt wurde und im Folgenden näher erläutert wird [49, 50].

Anhebungsregel

Die im IQWiG Bericht Nr. 638 „Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen“ beschriebene Anhebungsregel (AHR15) dient dazu, den häufig auftretenden Powerverlust bei der Auswertung von Teilpopulationen auszugleichen [49]. Dabei wird unter bestimmten Voraussetzungen in der Teilpopulation ein Test auf einen Effekt zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % statt der üblichen 5 % durchgeführt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Dieses Vorgehen erhöht die Power um ein adäquates Maß unter Inkaufnahme eines erhöhten, aber weiterhin akzeptablen α-Fehlers. Aus der Testprozedur ergeben sich die folgenden Voraussetzungen für die Anhebung des Signifikanzniveaus:

- statistisch signifikanter Effekt in der gesamten Studienpopulation zum Signifikanzniveau 0,05 (2-seitiger Test)
- kein statistisch signifikanter Effekt in der Zielpopulation zum Signifikanzniveau 0,05 (2-seitiger Test)
- Zielpopulation und nicht-Zielpopulation sind homogen (Interaktions-p-Wert $\geq$ 0,05)

Entsprechend dieser Kriterien werden zusätzlich zu den 95 %-KI die 85 %-KI für alle Endpunkte der Studie SUSTAIN 6 dargestellt, für die folgende Voraussetzungen erfüllt sind [51]:

- ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den gepoolten Dosisarmen (Semaglutid vs. Placebo) zum Signifikanzniveau 0,05 (2-seitiger Test),
- kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den einzelnen Dosisarmen (0,5 mg Semaglutid vs. Placebo bzw. 1,0 mg Semaglutid vs. Placebo) zum Signifikanzniveau 0,05 (2-seitiger Test) sowie
- Interaktions-p-Wert $\geq$ 0,05 für die Subgruppenanalyse nach Behandlungsdosis.

Die Endpunkte der Studie SUSTAIN 6 erfüllen die oben genannten Voraussetzungen für Anwendung der Anhebungsregel vollständig. Da es sich sowohl bei 0,5 mg als auch bei 1,0 mg Semaglutid um Erhaltungsdosen handelt [5], besteht zudem keine medizinische Rationale für die Analyse der einzelnen Dosisarme. Zu diesem Schluss kommt auch die EMA, die keinen Grund für ein unterschiedliches Nutzen-Risiko-Verhältnis zwischen den Dosisarmen sieht [6].

A priori geplante Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der *a priori* für den primären Endpunkt „MACE“ geplanten Sensitivitätsanalysen zeigten keine relevanten Unterschiede und bestätigen so die Robustheit des Ergebnisses. Da die Analysen keine weiteren Informationen liefern, wird von der Darstellung im Dossier abgesehen.

Zusätzliche Sensitivitätsanalysen

Für das Dossier wurde eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) abzüglich relevanter, als Morbiditätsendpunkte erhobener Ereignisse durchgeführt. Dazu erfolgte eine Auswertung der Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE abzüglich der folgenden SOC nach MedDRA :

- Herzerkrankungen
- Chirurgische und medizinische Eingriffe
- Erkrankungen des Nervensystems
- Erkrankungen der Nieren und der Harnwege
- Herzerkrankungen / Chirurgische und medizinische Eingriffe / Erkrankungen des Nervensystems / Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Weitere Sensitivitätsanalysen wurden für dieses Dossier nicht durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. -stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen sollen die Konsistenz des Gesamtergebnisses über verschiedene, möglichst präspezifizierte Subgruppen hinweg überprüfen. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. Patientencharakteristika oder klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen könnten, untersucht.

Es besteht allgemeiner wissenschaftlicher Konsens darüber, dass die Interpretation von Subgruppenanalysen Einschränkungen unterliegt. Besonders kritisch sind dabei *post-hoc* durchgeführte Analysen zu bewerten. Für die Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen sollte Folgendes berücksichtigt werden:

Zur Durchführung einer Metaanalyse über verschiedene Studien hinweg gibt der G-BA Subgruppenanalysen für die einzelnen Studien vor. Grenzwerte für den Interaktions-p-Wert sind laut IQWiG-Methodenpapier 4.2 nur in Zusammenhang mit Metaanalysen erwähnt. Hier wird der Grenzwert von < 0,2 als Hinweis auf eine Effektmodifikation verstanden. Das Methodenpapier des IQWiG beschreibt in Bezug auf einzelne Studien, dass

> *„… im Allgemeinen post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen auf Studienebene kritisch zu interpretieren sind…“* [34].

Im vorliegenden Fall handelt es sich nur um eine Studie, sodass keine Metaanalyse durchgeführt werden kann. In diesem Kontext gibt es daher verschiedene Limitierungen für die Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Ebene dieser einzelnen Studie.

Gemäß IQWiG-Methodenpapier 5.0, das ausschließlich einen Grenzwert von 0,05 als Beleg für eine Effektmodifikation berücksichtigt, werden im vorliegenden Dossier lediglich die Details von Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von < 0,05 dargestellt [34].

Bei der Beurteilung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollte ferner die mit multiplem 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 Test bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führen. Wird ein Test auf einem 95 % gefordertem Signifikanzniveau 100-mal durchgeführt, dann wird allein schon aus reinem Zufall bei 5 Tests Signifikanz festgestellt.

Bei den unter Abschnitt 4.3.1.3.2 aufgeführten Ergebnissen handelt es sich um insgesamt bis zu 410 Tests auf Interaktion. Daraus ergibt sich, dass bei gegebenem Fehler 1. Art von 5 % bzw. einem Signifikanzniveau von 95 %, 21 Interaktionstests potentiell falsch positiv sind. Tatsächlich weisen 15 der 410 Tests einen p-Wert < 0,05 auf, d.h. die Anzahl positiver Interaktionstests liegt unter der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl von signifikanten Ergebnissen. Da keine *a priori* geplanten α-Adjustierungen vorgenommen wurde, ist die Aussagekraft der vorliegenden positiven Interaktions-p-Werte äußert gering und darf nicht konfirmatorisch gewertet werden. Aus diesem Grund wird die Gesamtpopulation und primäre Analyse der Studie SUSTAIN 6 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Bei der Interpretation der Resultate sollten auch kleine Fallzahlen innerhalb der Subgruppen berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse für Subgruppenanalysen, für die ein statistisch signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt werden ausführlich dargestellt. Die Subgruppenanalysen sind rein explorativ zu interpretieren.

Im Rahmen der Studie SUSTAIN 6 waren Subgruppenanalysen lediglich für den primären Endpunkt „MACE“ *a priori* geplant. Alle weiteren im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppenanalysen wurden *post-hoc* durchgeführt und können daher nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese interpretiert werden.

Analysierte Subgruppen

Entsprechend den Vorgaben des Nutzendossiers werden für die vorliegende Nutzenbewertung für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach:

- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre),
- Geschlecht (m / w),
- Geographischer Region 1 (Europa / Rest der Welt),
- Geographischer Region 2 (WHO / nicht WHO) und
- Krankheitsschwere (Baseline HbA_{1c}-Wert < 8 / ≥ 8 %)

dargestellt.

Zusätzlich werden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach den Stratifizierungsfaktoren:

- CV-Erkrankung zu Baseline (klinisch / subklinisch),
- Schweren Nierenfunktionsstörung mit GFR < 30 mL/min/1,73m^2 per MDRD zu Baseline (ja / nein),
- Insulintherapie zu Baseline (ja / nein) und
- Semaglutid-Dosis während der Studie (0,5 mg / 1,0 mg)

abgebildet.

Für den primären Endpunkt „MACE“ werden alle weiteren *a priori* definierten Subgruppen-analysen nach

- BMI (≤ 30 kg/m^2 / > 30 kg/m^2),
- HbA_{1c}-Wert (≤ 8,5 % / > 8,5 %),

- Diabetesdauer (≤ 10 Jahre / > 10 Jahre),
- Region (EU (Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Italien, Polen, Spanien, Großbritannien) / USA (Rest der Welt (Algerien, Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, Israel, Malaysia, Mexiko, Russische Föderation, Thailand, Taiwan),
- Abstammung (kaukasisch / schwarz oder afroamerikanisch / asiatisch / „andere“),
- Ethnizität definiert als Hispanisch oder Latino (ja / nein),
- Chronische Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II-III (ja / nein),
- Kardiovaskuläre Erkrankung zu Baseline (klinisch / subklinisch),
- Insulin-Behandlung zu Baseline (kein Insulin / Basalinsulin / Mischinsuline),
- Schwere oder moderate Nierenfunktionsstörung mit GFR < 60 mL/min/1,73 m^2 per MDRD zu Baseline (ja / nein)
- Schwere Nierenfunktionsstörung mit GFR < 30 mL/min/1,73 m^2 per CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) (ja / nein) und
- Schwere oder moderate Nierenfunktionsstörung mit GFR < 60 mL/min/1,73 m^2 per CKD-EPI (ja / nein)

dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[8]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison (MTC)-Meta-Analysen“[9], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[10] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[11], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[13].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

---

[8] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[9] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[10] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[11] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[12] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[13] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 der Evidenzstufe Ib vor. Die Bewertung wurde auf Grundlage dieser Evidenzgüte durchgeführt und auf indirekte Vergleiche verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
Zulassungsstudien					
NN9535-1821 (Phase 2-Studie)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg 0,2 mg 0,4 mg 0,8 mg 1,6 mg Liraglutid s.c. qd, Open-Label, 1,2 mg 1,8 mg Semaglutid-Placebo s.c., qw Als Monotherapie
NN9535-3623 (SUSTAIN 1)	ja	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg 0,5 mg Semaglutid-Placebo s.c., qw 1,0 mg 0,5 mg Als Monotherapie
NN9535-3626 (SUSTAIN 2)	ja	ja	abgeschlossen	56 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg + Sitagliptin-Placebo 1,0 mg + Sitagliptin-Placebo Sitagliptin oral, qd 100 mg + Semaglutid-Placebo 0,5 mg 100 mg + Semaglutid-Placebo 1,0 mg Als Zusatztherapie zu Metformin und/oder Thiazolidindion
NN9535-3624 (SUSTAIN 3)	ja	ja	abgeschlossen	56 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg Exenatid ER, s.c., qw 2,0 mg Als Zusatztherapie zu 1-2 OAD[1]

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
NN9535-3625 (SUSTAIN 4)	ja	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Insulin glargin, s.c., qd initial 10 IU, danach *treat-to-target* Als Zusatztherapie zu Metformin ± Sulfonyl-harnstoff
NN9535-3627 (SUSTAIN 5)	ja	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Placebo s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Als Zusatztherapie zu Basalinsulin ± Metformin
NN9535-3744 (SUSTAIN 6)	ja	ja	abgeschlossen	104 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Semaglutid-Placebo 0,5 mg 1,0 mg Als Zusatztherapie zu *Standard of Care (*1-2 OAD oder Insulin (Basal-, lang wirksames oder Mischinsulin ± Metformin) und Begleitmedikation zur Behandlung der kardio-vaskulären Erkrankung)
NN9535-4091 (SUSTAIN-Japan OAD)	ja	ja	abgeschlossen	56 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg 1 zusätzliches OAD[2] Als Monotherapie oder als Zusatztherapie zu 1 OAD[2]
NN9535-4092 (SUSTAIN-Japan Mono-therapie)	ja	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Sitagliptin oral, qd 100 mg Als Monotherapie

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
NN9924-3790 (Phase 2-Studie)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid oral, qd 2,5 mg 2,5 mg/5 mg 5,0 mg/10 mg 5,0 mg/10 mg/20 mg 5,0 mg/10 mg/20 mg/ 40 mg 20 mg 40 mg Semaglutid-Placebo, oral, qd Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Als Monotherapie oder Add-on zu bestehender Therapie mit Metformin
Weitere/laufende Studien					
NN9535-4191 (Phase 2 Studie)	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid s.c., qd 0,05 mg 0,05 mg/0,1 mg 0,05 mg/0,1 mg/0,2 mg 0,05 mg/0,1 mg/0,2 mg/ 0,3 mg 0,05 mg/0,1 mg/0,2 mg/ 0,3 mg flexible Dosierung Liraglutid s.c. qd 0,3 mg 0,3 mg/0,6 mg 0,3 mg/0,6 mg/1,2 mg 0,3 mg/0,6 mg/1,2 mg/ 1,8 mg Placebo (entsprechend)
NN9535-4216 (SUSTAIN 7)	nein	ja	abgeschlossen	40 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Dulaglutid s.c., qw 0,75 mg 1,5 mg Als Zusatztherapie zu Metformin

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
NN9535-4270 (SUSTAIN 8)	nein	ja	laufend Ende: 10/2018	52 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg + Canagliflozin-Placebo Canagliflozin oral 300 mg + Semaglutid-Placebo Als Zusatztherapie zu Metformin
NN9535-4269 (SUSTAIN 9)	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Semaglutid-Placebo s.c., qw Titration bis 1,0 mg Als Zusatztherapie zu einem SGLT-2 Inhibitor
NN9535-4339 (SUSTAIN 10)	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Liraglutid s.c., qd Titration bis 1,2 mg Als Zusatztherapie zu 1-3 OAD[3].
NN9535-4114 (SUSTAIN-CHINA MRCT)	nein	ja	laufend Ende: 05/2019	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw Titration bis 0,5 mg + Sitagliptin-Placebo Titration bis 1,0 mg + Sitagliptin-Placebo Sitagliptin oral, qd 100 mg + Semaglutid-Placebo 0,5 mg 100 mg + Semaglutid-Placebo 1,0 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
Semaglutid oral (PIONEER-Studienprogramm)[4]					
NN9924-4248 (Phase 1 Studie)	nein	ja	laufend Ende: 11/2018	12 Wochen	Semaglutid oral qd, 3, 7 oder 14 mg flexible Dosierung Placebo qd

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
NN9924-4233 (PIONEER 1)	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid oral, qd 3 mg 7 mg 14 mg Placebo Als Monotherapie
NN9924-4223 (PIONEER 2)	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid oral, qd 14 mg Empagliflozin oral, qd 25 mg In Kombination mit Metformin
NN9924-4222 (PIONEER 3)	nein	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Semaglutid oral qd 3 mg 7 mg 14 mg Sitagliptin 100 mg In Kombination mit Metformin (± SU)
NN9924-4224 (PIONEER 4)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Semaglutid oral qd 14 mg Liraglutid s.c. qd 18 mg Placebo qd In Kombination mit Metformin (± 1 SGLT-2-Inhibitor)
NN924-4234 (PIONEER 5)	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid oral qd 14 mg Placebo Patienten mit moderat eingeschränkter Nieren-funktion, in Kombination mit 1-2 OAD und/oder Basalinsulin

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
NN9924-4221 (PIONEER 6)	nein	ja	laufend: Ende: 10/2018	19 Monate	Semaglutid oral qd 14 mg Placebo Als Zusatztherapie zu *Standard of Care* (1-2 OAD oder Insulin (Basal-, lang wirksames oder Mischinsulin ± Metformin) und Begleitmedikation zur Behandlung der kardio-vaskulären Erkrankung)
NN9924-4257 (PIONEER 7)	nein	ja	laufend: Ende: 03/2019	52 Wochen	Semaglutid oral qd 3, 7 oder 14 mg flexible Dosierung Sitagliptin qd 100 mg In Kombination mit 1-2 OAD
NN9924-4280 (PIONEER 8)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Semaglutid oral qd 3 mg Titration von 3 mg auf 7 mg Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Placebo qd In Kombination mit Insulin (± Metformin)
NN9924-4281 (PIONEER 9)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Semaglutid oral qd 3 mg 7 mg 14 mg Placebo qd Liraglutid s.c. qd 0,9 mg In Kombination mit 1 OAD
NN9924-4282 (PIONEER 10)	nein	ja	abgeschlossen	57 Wochen	Semaglutid oral qd 3 mg 7 mg 14 mg Dulaglutid s.c. qw 0,75 mg In Kombination mit 1 OAD
NN9924-4338 (PIONEER 11)	nein	ja	laufend: Ende: 09/2021	26 Wochen	Semaglutid oral qd Placebo

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
NN9924-4309 (PIONEER 12)	nein	ja	laufend: Ende: 08/2021	26 Wochen	Semaglutid oral qd Sitagliptin
1: Metformin (≥ 1500 mg oder maximal tolerierte Dosis) und/oder Thiazolidindion und Sulfonylharnstoff (≥ halbe maximale zugelassene Dosis oder maximal tolerierte Dosis) (≥ halbe maximale zugelassene Dosis oder maximal tolerierte Dosis). 2: Sulfonylharnstoff, Glinid, α-Glucosidase Inhibitor oder Thiazolidindion. 3: Metformin (≥ 1500 mg oder maximal tolerierte Dosis) und /oder Sulfonylharnstoff (≥ halbe maximale zugelassene Dosis oder maximal tolerierte Dosis) und/oder SGLT-2 Inhibitor (≥ halbe maximale zugelassene Dosis oder maximal tolerierte Dosis). 4: Die Studien des Semaglutid oral Studienprogrammes PIONEER wurden im Rahmen der Semaglutid sc. Zulassung nicht an die Zulassungsbehörde übermittelt, werden hier aber aus Gründen der Transparenz dennoch aufgeführt. Die Zulassung für Semaglutid oral wird in Q3/2020 erwartet.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die letzte Recherche der Studien des pharmazeutischen Unternehmers hat am 01.08.2018 stattgefunden und war Basis für den abgebildeten Studienstatus.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Zulassungsstudien	
NN9535-1821 (Phase 2 Studie)	**Ausschlussgrund A6 (Studiendauer):** Die Studie ist mit einer Studiendauer von 12 Wochen kürzer als die Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
NN9535-3623 (SUSTAIN 1)	**Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):** Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-3626 (SUSTAIN 2)	**Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):** Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-3624 (SUSTAIN-3)	**Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):** Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-3625 (SUSTAIN 4)	**Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):** Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NN9535-3627 (SUSTAIN 5)	**Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):** Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-4091 (SUSTAIN Japan OAD)	**Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):** Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-4092 (SUSTAIN Japan Monotherapie)	**Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):** Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9924-3790 (Phase 2 Studie)	**Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):** Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
Weitere/laufende Studien	
NN9535-4191 (Phase 2 Studie)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9535-4216 (SUSTAIN 7)	**Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):** Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-4270 (SUSTAIN 8)	**Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):** Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-4269 (SUSTAIN 9)	**Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):** Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-4339 (SUSTAIN 10)	**Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):** Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-4114 (SUSTAIN CHINA MRCT)	**Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation):** Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
Semaglutid oral (PIONEER-Studienprogramm)	
NN9924-4248 (Phase 1 Studie)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4233 (PIONEER 1)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4223 (PIONEER 2)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4222 (PIONEER 3)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4224 (PIONEER 4)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4234 (PIONEER 5)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4221 (PIONEER 6)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NN9924-4257 (PIONEER 7)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4280 (PIONEER 8)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4281 (PIONEER 9)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4282 (PIONEER 10)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4338 (PIONEER 11)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4309 (PIONEER 12)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

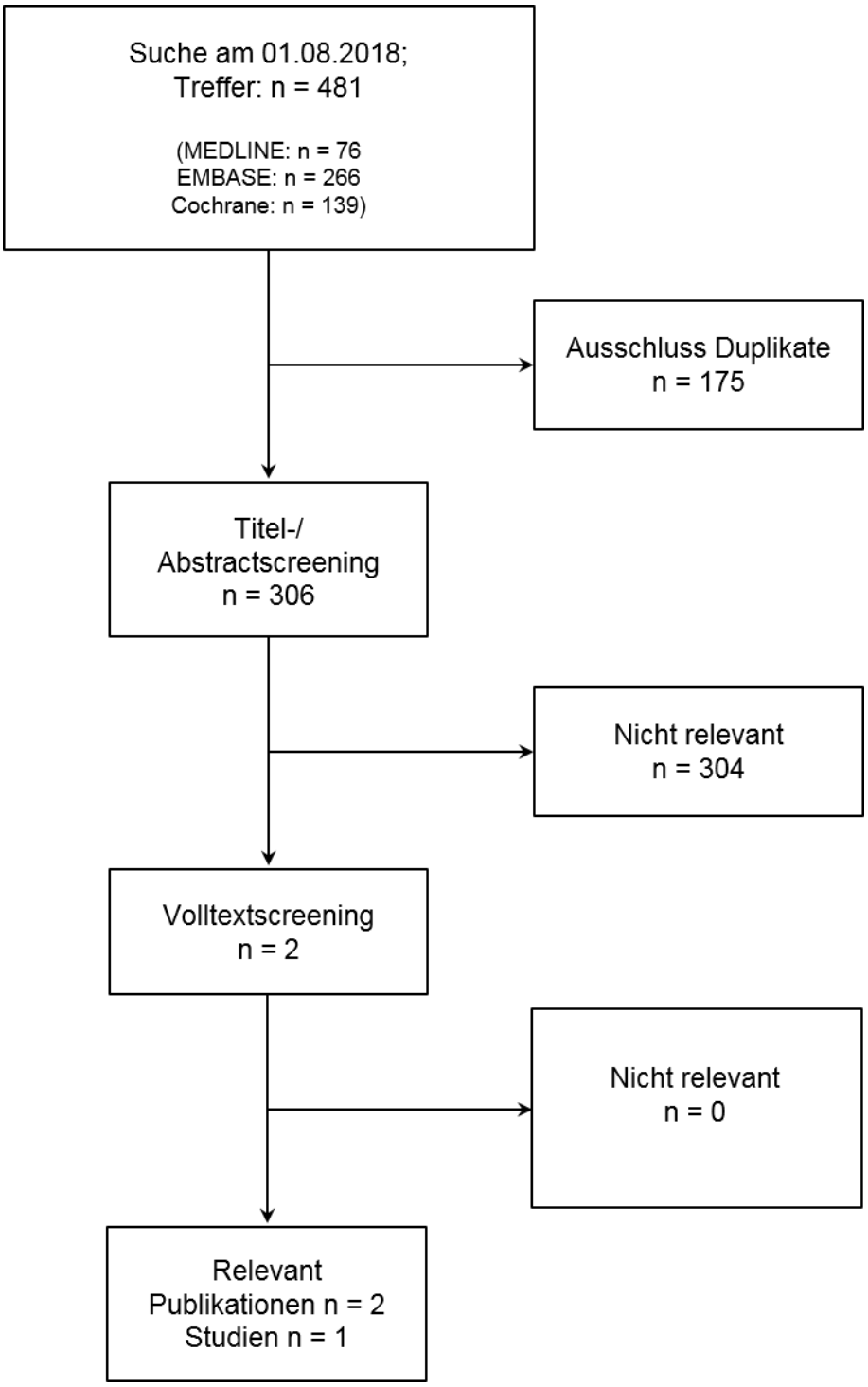


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für direkt vergleichende Studien am 01. August 2018 hat insgesamt 481 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 175 Treffer als Dubletten identifiziert. 304 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Die verbleibenden 2 Publikationen wurden im Volltext gesichtet.

Die beiden im Volltext gesichteten Publikationen [39, 52] entsprechen der Studie NN9535-3744 (SUSTAIN 6) des pharmazeutischen Unternehmers und wurden eingeschlossen.

Eine weitere Publikation der Studie SUSTAIN 6 [53] wurde am 09. August 2018 vreöffentlicht und daher nicht in der bibliographischen Literaturrecherche identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe 4.3.1.1.1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studien-registers und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
NN9535-3744 (SUSTAIN 6)	clinicaltrials.gov [54] EU-CTR [55] WHO ICTRP [56-58] PharmNet.Bund [59]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die letzte Suche nach RCT mit Semaglutid in Studienregistern hat am 01.08.2018 stattgefunden und war Basis für den abgebildeten Studienstatus.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
NN9535-3744 (SUSTAIN 6)	ja	ja	nein	ja [60]	Ja [54-59]	ja [39, 52, 53]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
SUSTAIN 6 (NN9535-3744)	RCT, doppelblind	Erwachsene Patienten mit T2DM und manifester kardio-vaskulärer Erkrankung oder präspezifizierten kardiovaskulären Risikofaktoren	- Semaglutid 1,0 mg (N=822) - Semaglutid 0,5 mg (N=826) - Placebo 1,0 mg (N=825) - Placebo 0,5 mg (N=824)	Dosis-Eskalation 4–8 Wochen Behandlung insg. 104 Wochen (abzgl. Dosis-Eskalation: 96–100 Wochen)[1] Follow-up 5 Wochen	229 Zentren in 20 Ländern: Algerien, Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Indien, Israel, Italien, Malaysia, Mexiko, Polen, Russland, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Großbritannien und USA Erster Patient erster Besuch: 02/2013 Letzter Patient letzter Besuch: 03/2016	Primärer Endpunkt: Zeit von Randomisierung bis zum ersten MACE-Ereignis Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte: CV-Ereignisse, mikrovaskuläre Ereignisse (neue oder sich verschlechternde Nephropathie, Komplikationen bei diabetischer Retinopathie), HbA_{1c}, Körpergewicht, SF-36, unerwünschte Ereignisse

1: Die Studie war teilweise Ereignis-gesteuert, d.h. dass die Länge als mindestens 104 Wochen (ab Randomisierung des ersten Patienten) definiert war und so lange laufen sollte bis mindestens 122 MACE-Ereignisse aufgetreten sind. Da diese Ereignisse früher erreicht wurden, verblieben alle Patienten für 109 Wochen (104 Wochen Behandlung + 5 Wochen Follow-up) in der Studie.

CV: *Cardiovascular*, MACE: *Major Adverse Cardiovascular Event* (definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall)

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Semaglutid 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Placebo 1,0 mg**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
SUSTAIN 6 (NN9535-3744)	Titrations-phase Startdosis: 0,25 mg s.c. qw für 4 Wochen Erhaltungs-phase 0,5 mg s.c. qw	Titrations-phase Startdosis: 0,25 mg s.c. qw für 4 Wochen; Erhöhung auf 0,5 mg s.c. qw für 4 Wochen Erhaltungs-phase 1,0 mg s.c. qw	Titrations-phase Startdosis: 0,25 mg s.c. qw für 4 Wochen Erhaltungs-phase 0,5 mg s.c. qw	Titrations-phase Startdosis: 0,25 mg s.c. qw für 4 Wochen; Erhöhung auf 0,5 mg s.c. qw für 4 Wochen Erhaltungs-phase 1,0 mg s.c. qw	Die Patienten wurden begleitend nach dem lokal geltenden *Standard of Care* (SoC) mit antidiabetischer Medikation behandelt; eine Anpassung der Medikation zum Erreichen besserer glykämischer Kontrolle nach Ermessen des behandelnden Arztes war erlaubt und gewünscht. Außerdem wurde die kardiovaskuläre Erkrankung ebenfalls im Rahmen des SoC behandelt. Eine individuelle Anpassung der Begleitmedikation nach Ermessen des behandelnden Arztes war jederzeit möglich.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Demographische Charakteristika

Studie	**SUSTAIN 6 (NN9535-3744)**					
Gruppe	**Semaglutid insg.**	**Placebo insg.**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Placebo 1,0 mg**
N	1.648	1.649	826	822	824	825
Demographische Charakteristika						
Alter (Jahre) MW (SD)	64,7 (7,2)	64,6 (7,5)	64,6 (7,3)	64,7 (7,1)	64,8 (7,6)	64,4 (7,5)
50 – 64 Jahre n (%)	855 (51,9)	844 (51,2)	440 (53,3)	415 (50,5)	419 (50,8)	425 (51,5)
65 – 74 Jahre n (%)	636 (38,6)	641 (38,9)	312 (37,8)	324 (39,4)	324 (39,3)	317 (38,4)
75 – 84 Jahre n (%)	147 (8,9)	154 (9,3)	71 (8,6)	76 (9,2)	75 (9,1)	79 (9,6)
≥ 85 Jahre n (%)	10 (0,6)	10 (0,6)	3 (0,4)	7 (0,9)	6 (0,7)	4 (0,5)
≥ 65 Jahre n (%)	793 (48,1)	805 (48,8)	386 (46,7)	407 (49,5)	405 (49,2)	400 (48,5)
Geschlecht w/m n (%)	635/1.013 (38,5/61,5)	660/989 (40,0/60,0)	331/495 (40,1/59,9)	304/518 (37,0/63,0)	342/482 (41,5/58,5)	318/507 (38,5/61,5)

Studie	**SUSTAIN 6 (NN9535-3744)**					
Gruppe	**Semaglutid insg.**	**Placebo insg.**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Placebo 1,0 mg**
N	1.648	1.649	826	822	824	825
Länder n (%)						
Algerien	37 (2,2)	58 (3,5)	16 (1,9)	21 (2,6)	29 (3,5)	29 (3,5)
Argentinien	78 (4,7)	88 (5,3)	39 (4,7)	39 (4,7)	46 (5,6)	42 (5,1)
Australien	57 (3,5)	54 (3,3)	33 (4,0)	24 (2,9)	21 (2,5)	33 (4,0)
Brasilien	56 (3,4)	49 (3,0)	28 (3,4)	28 (3,4)	22 (2,7)	27 (3,3)
Bulgarien	45 (2,7)	56 (3,4)	27 (3,3)	18 (2,2)	29 (3,5)	27 (3,3)
Kanada	61 (3,7)	77 (4,7)	30 (3,6)	31 (3,8)	45 (5,5)	32 (3,9)
Dänemark	31 (1,9)	35 (2,1)	16 (1,9)	15 (1,8)	19 (2,3)	16 (1,9)
Deutschland	48 (2,9)	37 (2,2)	21 (2,5)	27 (3,3)	18 (2,2)	19 (2,3)
Israel	46 (2,8)	54 (3,3)	27 (3,3)	19 (2,3)	21 (2,5)	33 (4,0)
Italien	42 (2,5)	38 (2,3)	24 (2,9)	18 (2,2)	20 (2,4)	18 (2,2)
Malaysia	25 (1,5)	45 (2,7)	10 (1,2)	15 (1,8)	22 (2,7)	23 (1,8)
Mexiko	88 (5,3)	77 (4,7)	50 (6,1)	38 (4,6)	37 (4,5)	40 (4,8)
Polen	53 (3,2)	45 (2,7)	22 (2,7)	31 (3,8)	20 (2,4)	25 (3,0)
Russland	156 (9,5)	138 (8,4)	85 (10,3)	71 (8,6)	74 (9,0)	64 (7,8)
Spanien	50 (3,0)	35 (2,1)	29 (3,5)	21 (2,6)	18 (2,2)	17 (2,1)
Taiwan	38 (2,3)	44 (2,7)	20 (2,4)	18 (2,2)	23 (2,8)	21 (2,5)
Thailand	39 (2,4)	35 (2,1)	20 (2,4)	19 (2,3)	16 (1,9)	19 (2,3)
Türkei	71 (4,3)	57 (3,5)	30 (3,6)	41 (5,0)	33 (4,0)	24 (2,9)
Großbritannien	57 (3,5)	60 (3,6)	26 (3,1)	31 (3,8)	23 (2,8)	37 (4,5)
USA	570 (34,6)	567 (34,4)	273 (33,1)	297 (36,1)	288 (35,0)	279 (33,8)
Abstammung n (%)						
Kaukasisch	1.384 (84,0)	1.352 (82,0)	693 (83,9)	691 (84,1)	676 (82,0)	676 (81,9)
Afroamerikanisch	108 (6,6)	113 (6,9)	54 (6,5)	54 (6,6)	54 (6,6)	59 (7,2)
Asiatisch	121 (7,3)	152 (9,2)	63 (7,6)	58 (7,1)	80 (9,7)	72 (8,7)
Indigene Völker Amerikas/Alaskas	3 (0,2)	7 (0,4)	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	3 (0,4)
Hawaiianer/Pazifische Insulaner	3 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	29 (1,8)	25 (1,5)	14 (1,7)	15 (1,8)	10 (1,2)	15 (1,8)
Ethnie n (%) Hispanisch oder Latino	256 (15,5)	254 (15,4)	132 (16,0)	124 (15,1)	117 (14,2)	137 (16,6)
Gewicht (kg) MW (SD)	92,33 (20,66)	91,86 (20,55)	91,80 (20,25)	92,86 (21,05)	91,83 (20,35)	91,90 (20,75)

Studie Gruppe	SUSTAIN 6 (NN9535-3744)					
	Semaglutid insg.	**Placebo insg.**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Placebo 1,0 mg**
N	1.648	1.649	826	822	824	825
Größe (m) MW (SD)	1,675 (0,100)	1,671 (0,101)	1,673 (0,097)	1,677 (0,103)	1,668 (0,103)	1,674 (0,100)
BMI (kg/m^2) MW (SD)	32,80 (6,23)	32,80 (6,16)	32,71 (6,29)	32,90 (6,18)	32,93 (6,35)	32,66 (5,97)
< 18,5 n (%)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
18,5 – 25 n (%)	123 (7,5)	130 (7,9)	60 (7,3)	63 (7,7)	70 (8,5)	60 (7,3)
25 – 30 n (%)	473 (28,7)	453 (27,5)	249 (30,1)	224 (27,3)	215 (26,1)	238 (28,8)
30 – 35 n (%)	520 (31,6)	560 (34,0)	252 (30,5)	268 (32,6)	285 (34,6)	275 (33,3)
35 – 40 n (%)	324 (19,7)	293 (17,8)	162 (19,6)	162 (19,7)	144 (17,5)	149 (18,1)
≥ 40 n (%)	205 (12,4)	208 (12,6)	101 (12,2)	104 (12,7)	108 (13,1)	100 (12,1)
Unbekannt n (%)	3 (0,2)	4 (0,2)	2 (0,2)	1 (0,1)	2 (0,2)	2 (0,2)
Taillenumfang (cm) MW (SD)	110,1 (14,67)	110,3 (14,86)	110,0 (14,63)	110,3 (14,71)	110,4 (14,85)	110,2 (14,88)

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen

Studie Gruppe	SUSTAIN 6 (NN9535-3744)					
	Semaglutid insg.	**Placebo insg.**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Placebo 1,0 mg**
N	1.648	1.649	826	822	824	825
Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen						
Nierenfunktionsstörung eGFR (mL/min/ 1,73 m^2) MW (SD)	75,88 (25,88)	76,39 (27,19)	75,60 (25,81)	76,15 (25,97)	75,55 (26,65)	77,22 (27,71)
Normal n (%)	493 (29,9)	497 (30,1)	247 (29,9)	246 (29,9)	245 (29,7)	252 (30,5)
Mild n (%)	686 (41,6)	682 (41,4)	329 (39,8)	357 (43,4)	336 (40,8)	346 (41,9)
Moderat n (%)	423 (25,7)	409 (24,8)	229 (27,7)	194 (23,6)	215 (26,1)	194 (23,5)
Schwer n (%)	41 (2,5)	54 (3,3)	20 (2,4)	21 (2,6)	25 (3,0)	29 (3,5)
Endstadium n (%)	5 (0,3)	7 (0,4)	1 (0,1)	4 (0,5)	3 (0,4)	4 (0,5)
CV-Erkrankung klinisch n (%)	1.353 (82,1)	1.382 (83,8)	675 (81,7)	678 (82,5)	692 (84,0)	690 (83,6)
Blutdruck (mmHg) Systolisch MW (SD)	136,0 (17,47)	135,3 (16,82)	136,1 (17,97)	135,8 (16,96)	135,8 (16,16)	134,8 (17,45)
Diastolisch MW (SD)	76,99 (10,00)	77,10 (10,04)	77,10 (9,78)	76,88 (10,21)	77,54 (9,85)	76,66 (10,21)

Studie	**SUSTAIN 6 (NN9535-3744)**					
Gruppe	**Semaglutid insg.**	**Placebo insg.**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Placebo 1,0 mg**
N	1.648	1.649	826	822	824	825
Herzfrequenz MW (SD)	72,11 (11,05)	71,98 (10,77)	72,69 (11,22)	71,53 (10,68)	72,01 (10,62)	71,95 (10,92)
LDL-C (mg/dL) MW (SD)	89,67 (36,84)	90,08 (38,13)	89,62 (39,08)	89,72 (34,49)	89,01 (38,35)	91,14 (37,90)
HDL-C (mg/dL) MW (SD)	45,45 (12,72)	45,21 (12,61)	45,92 (13,00)	44,97 (12,42)	45,82 (12,92)	44,61 (12,26)
Raucherstatus Derzeitiger Raucher (%)	204 (12,4)	202 (12,2)	95 (11,5)	109 (13,3)	96 (11,7)	106 (12,8)
Nie geraucht n (%)	754 (45,8)	739 (44,8)	390 (47,2)	364 (44,3)	391 (47,5)	348 (42,2)
Früher geraucht n (%)	690 (41,9)	707 (42,9)	341 (41,3)	349 (42,5)	337 (40,9)	370 (44,8)
Unbekannt n (%)	-	1 (0,1)	-	-	-	1 (0,1)
Diabetesdauer (Jahre) MW (SD)	14,17 (8,20)	13,60 (8,02)	14,29 (8,21)	14,06 (8,19)	13,97 (8,54)	13,23 (7,45)
HbA_{1c} (%) MW (SD)	8,70 (1,45)	8,70 (1,47)	8,67 (1,39)	8,73 (1,51)	8,70 (1,49)	8,70 (1,45)
≥ 8 % n (%)	1.053 (63,9)	1.021 (61,9)	527 (63,8)	526 (64,0)	505 (61,3)	516 (62,5)
FPG (mg/dL) MW (SD)	184,1 (67,06)	185,2 (65,68)	185,4 (66,09)	182,9 (68,04)	185,8 (68,23)	184,6 (63,08)
Retinopathie n (%)	510 (30,9)	459 (27,8)	270 (32,7)	240 (29,2)	221 (26,8)	238 (28,8)
Neuropathie n (%)	673 (40,8)	688 (41,7)	349 (42,3)	324 (39,4)	344 (41,7)	344 (41,7)
Nephropathie n (%)	722 (43,8)	739 (44,8)	368 (44,6)	354 (43,1)	379 (46,0)	360 (43,6)
Makroangiopathie n (%)	517 (31,4)	496 (30,1)	249 (30,1)	268 (32,6)	249 (30,2)	247 (29,9)
Pankreatitis n (%)	10 (0,6)	9 (0,5)	7 (0,8)	3 (0,4)	1 (0,1)	8 (1,0)
Gallenblasenerkrankung n (%)	277 (16,8)	285 (17,3)	147 (17,8)	130 (15,8)	150 (18,2)	135 (16,4)

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Antidiabetische Begleitmedikation

Studie	**SUSTAIN 6 (NN9535-3744)**					
Gruppe	**Semaglutid insg.**	**Placebo insg.**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Placebo 1,0 mg**
N	1.648	1.649	826	822	824	825
Antidiabetische Begleitmedikation						
Glukosesenkende Medikation n (%)	1.625 (98,6)	1.620 (98,2)	817 (98,9)	808 (98,3)	806 (97,8)	814 (98,7)
Insulinbehandlung						
Kein Insulin n (%)	692 (42,0)	692 (42,0)	347 (42,0)	345 (42,0)	346 (42,0)	346 (41,9)
Jegliches Insulin n (%)	956 (58,0)	957 (58,0)	479 (58,0)	477 (58,0)	478 (58,0)	479 (58,1)
Basalinsulin n (%)	515 (31,3)	531 (32,2)	256 (31,0)	259 (31,5)	259 (31,4)	272 (33,0)
Mischinsulin n (%)	441 (26,8)	426 (25,8)	223 (27,0)	218 (26,5)	219 (26,6)	207 (25,1)
Glukosesenkende Medikation außer Insulin n (%)	1.379 (83,7)	1.397 (84,7)	695 (84,1)	684 (83,2)	696 (84,5)	701 (85,0)
Sulfonylharnstoff n (%)	698 (42,4)	712 (43,2)	349 (42,3)	349 (42,5)	363 (44,1)	349 (42,3)
Alpha-Glukosidase-Inhibitoren n (%)	16 (1,0)	26 (1,6)	9 (1,1)	7 (0,9)	16 (1,9)	10 (1,2)
Biguanide n (%)	1.211 (73,5)	1.203 (73,0)	617 (74,7)	594 (72,3)	586 (71,1)	617 (74,8)
DPP4-Inhibitoren n (%)	3 (0,2)	2 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,2)	2 (0,2)	0 (0,0)
SGLT-2-Inhibitoren n (%)	1 (0,1)	4 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)	2 (0,2)	2 (0,2)
Glitazone n (%)	35 (2,1)	41 (2,5)	14 (1,7)	21 (2,6)	18 (2,2)	23 (2,8)

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Kardiovaskuläre Begleitmedikation

Studie	**SUSTAIN 6 (NN9535-3744)**					
Gruppe	**Semaglutid insg.**	**Placebo insg.**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Placebo 1,0 mg**
N	1.648	1.649	826	822	824	825
Kardiovaskuläre Begleitmedikation						
Jegliche kardiovaskuläre Medikation n (%)	1.615 (98,0)	1.619 (98,2)	806 (97,6)	809 (98,4)	809 (98,2)	810 (98,2)
Blutdrucksenker n (%)	1.553 (94,2)	1.529 (92,7)	773 (93,6)	780 (94,9)	757 (91,9)	772 (93,6)
Diuretika n (%)	624 (37,9)	636 (38,6)	318 (38,5)	306 (37,2)	306 (37,1)	330 (40,0)

Studie	**SUSTAIN 6 (NN9535-3744)**					
Gruppe	**Semaglutid insg.**	**Placebo insg.**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Placebo 1,0 mg**
N	1.648	1.649	826	822	824	825
Lipidsenker n (%)	1.263 (76,6)	1.258 (76,3)	634 (76,8)	629 (76,5)	618 (75,0)	640 (77,6)
Antithrombotische Medikamente n (%)	1.252 (76,0)	1.262 (76,5)	625 (75,7)	627 (76,3)	625 (75,8)	637 (77,2)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

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

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

Die Patienten wurden stratifiziert nach klinisch/subklinischem Beweis der kardiovaskulären Erkrankung, nach Insulin-Behandlung zu Baseline und nach schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 mL/min/1,73m^2) randomisiert. Die Behandlungsphase der Studie war für mindestens 104 Wochen bzw. nach Erreichen von mindestens 122 MACE-Ereignissen geplant. Da diese Ereignisse bereits vor Ablauf der Mindeststudienlänge erreicht waren, wurden alle Patienten für 104 Wochen behandelt. Daran schloss sich eine 5-wöchige Follow-up-Phase an.

Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis (definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall oder nicht tödlicher Myokardinfarkt). Dieser und die weiteren wichtigen kardiovaskulären und mikrovaskulären Endpunkte wurden durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee adjudiziert. Die Primäranalyse verglich beide zugelassenen Dosisarme Semaglutid gepoolt mit denen von Placebo (ebenfalls gepoolt).

Adjudizierung

Für die Beurteilung unerwünschter Ereignisse mittels prädefinierter diagnostischer Kriterien wurde ein externes Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee*, EAC) eingesetzt (Abbildung 4-3). Das Ziel der Adjudizierung war die einheitliche Bewertung durch unabhängige, externe medizinische Experten.

Das EAC umfasste 18 ständige Mitglieder, die unabhängig von Novo Nordisk A/S waren und die relevanten medizinischen Fachrichtungen abdeckten. Die Mitglieder waren zertifizierte (*board certified*) Experten aus den Fachgebieten Kardiologie (4 Experten), Neurologie (3 Experten), Onkologie (3 Experten), Endokrinologie (1 Experte), Gastroenterologie (2 Experten), Nephrologie (3 Experten) und Ophthalmologie (2 Experten). Die ständigen Mitglieder waren klinische Experten in der Diagnose und Behandlung der folgenden Erkrankungen/medizinischen Ereignisse: Tödliche Ereignisse, akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris), zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke (TIA)), Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen, koronare Revaskularisierung, Nephropathie, Komplikationen diabetischer Retinopathie, Pankreatitis, Neoplasien (maligne oder benigne) Schilddrüsenerkrankung (einschließlich Neoplasien der Schilddrüse und/oder solche Erkrankungen die eine Thyroidektomie erfordern).

Die EAC-Mitglieder wurden vom Vorsitzenden des EAC beaufsichtigt, der die allgemeine Verantwortung für die wissenschaftliche Integrität des Adjudizierungsprozesses trug, indem er die Ergebnisse der Adjudizierung zwecks Qualitätssicherung überprüfte und die durch die EAC-Mitglieder ausgefüllten elektronischen Prüfbögen (*electronic Case Report Forms*, eCRF) abzeichnete. Das EAC arbeitete gemäß schriftlicher Richtlinien, die in einer EAC Charter festgehalten waren. Das EAC hatte keine Befugnis, die Durchführung der Studie, das Protokoll oder die Amendments zu beeinflussen. Der Adjudizierungsprozess wurde durch eine externe, unabhängige Firma (Quintiles Limited) koordiniert, welche die relevanten Informationen von den externen Studienzenten sammelte und sicherstellte, dass die Daten bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet waren und vor der Weitergabe an das EAC anonymisiert wurden.

Ereignisse, die potentiell für die Adjudizierung in Frage kamen, wurden entweder von den Prüfärzten, durch EKG-Ergebnisse oder Laborergebnisse, durch das Durchsuchen unerwünschter Ereignisse oder direkt durch das EAC während der Adjudizierung identifiziert. Sie wurden mittels prädefinierter diagnostischer Kriterien in Übereinstimmung mit den FDA *Draft Definitions for Testing November 9, 2012* - „"*Standardized Definitions for Cardiovascular and Stroke End Point Events in Clinical Trials*" (aktuelle Version [61]), wie in der EAC-Charter beschrieben, bewertet und entsprechend dieser Kriterien als „bestätigt" oder nicht „bestätigt" kategorisiert. Das EAC war außerdem dazu angehalten, den durch den Prüfarzt berichteten Zeitpunkt des Eintretens des Ereignisses zu bestätigen. Wenn der durch das EAC berichtete und der durch den Prüfarzt berichtete Zeitpunkt abweichen, basieren Ergebnisse für adjudizierte Ereignisse auf dem durch das EAC berichteten Zeitpunkt. Die Adjudizierung unerwünschter Ereignisse bei Screening-Versagern sollte nicht erfolgen. Ein UE eines Screening-Versagers wurde fälschlicherweise adjudiziert. Dieses Ereignis wurde nicht in die Datensätze eingeschlossen.

Ereignisse zur Adjudizierung konnten über einen oder mehrere der folgenden Wege identifiziert werden:

- Der Studienarzt identifizierte das Ereignis als relevant für die Adjudizierung, basierend auf den prädefinierten Kriterien. das Ereignis wurde an die Firma Quintiles gesendet, die das Ereignis zusammen mit den relevanten Unterlagen (anonymisiert und verblindet) an das EAC weiterleitete, dessen Mitglieder eine unabhängige und verblindete Adjudizierung und Klassifizierung des Ereignisses durchführten.

- Es wurden präspezifizierte, als „PTQ" bezeichnete MedDRA-Suchen durchgeführt (basierend auf relevanten Begriffen aus SMQ, SOC, HLGT und HLT mit allen berichteten UE), um potentielle Ereignisse für die Adjudizierung zu identifizieren. Falls ein identifiziertes Ereignis nicht bereits zur Adjudizierung übermittelt worden waren, wurde es an den Vorsitzenden des EAC oder einen Delegierten gesendet, der das Ereignis objektiv und unabhängig prä-evaluierte und begründete, warum ein bestimmtes Ereignis die weitere Adjudizierung durchlaufen sollte oder nicht. Falls ein Ereignis als relevant für die Adjudizierung angesehen wurde, wurde der Prüfarzt gebeten, die relevanten Unterlagen für das berichtete Ereignis zur Verfügung zu stellen. Das Ereignis wurde zusammen mit den Unterlagen an das EAC übermittelt.

- Eine Gruppe externer EKG-Auswerter (Quintiles Cardiac Safety Services) evaluierte alle geplanten EKGs bezüglich Hinweise auf neue oder stille Myokardinfarkte, verglichen mit dem vorherigen EKG. Wenn der zentrale EKG-Auswerter Anzeichen eines neuen Myokardinfarktes (Vorhandensein einer neuen Q-Welle, die elektrokardiographische Kriterien eines vorangegangenen Myokardinfarkts erfüllte), wurden diese Fälle im Web-Portal der Firma Quintiles identifiziert und zusammen mit den relevanten Unterlagen zur Adjudizierung an das EAC weitergeleitet. Den Ereignissen wurde eine spezifische Nummer, beginnend mit 901 zugeordnet, um die spätere Identifizierung sicherzustellen (9xx, wobei x für fortlaufende Ziffern steht, je nachdem wie viele zusätzliche Ereignisse bei dem jeweiligen Patienten identifiziert wurden). Stille (nicht von Studienzentren berichtete) Myokardinfarkte wurden direkt an das gesamte Komitee übermittelt und von drei Kardiologen, einschließlich dem EAC-Vorsitzenden bewertet, um eine Konsensentscheidung zu erzielen.

- Im Zentrallabor ermittelte Werte, die außerhalb der Reichweite lagen (Meldungen basierend auf prädefinierten Algorithmen für Serumkreatinin, und Kreatinin-Clearance per MDRD oder Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin). Diese wurden zur Bestätigung von Nephropathien ohne weitere Unterlagen an das EAC übermittelt. Dem Ereignis wurde eine spezifische Nummer beginnend mit 7001 zugeordnet (7xx, wobei x für fortlaufende Ziffern steht, je nachdem wie viele Ereignisse bei einem Patienten identifiziert wurden).

- Ereignisse, die nicht von einem Prüfarzt als UE berichtet wurden, sondern vom EAC während der Bewertung von Daten für ein anderes zur Adjudizierung übermitteltes Ereignis identifiziert wurden. Die Novo Nordisk *Event Adjudication Group* (NN EAG) benachrichtigte den Prüfarzt über das Ergebnis und er oder sie entschied, ob das identifizierte Ereignis als neues Ereignis berichtet wurde oder nicht. Falls der Prüfarzt entschied, das Ereignis nicht als UE zu berichten, wurde es an das EAC weitergeleitet und bekam zur späteren Identifizierung eine spezifische Nummer, beginnend mit 801 zugeordnet (8xx, wobei x für fortlaufende Ziffern steht, je nachdem wie viele Ereignisse bei einem Patienten identifiziert wurden.

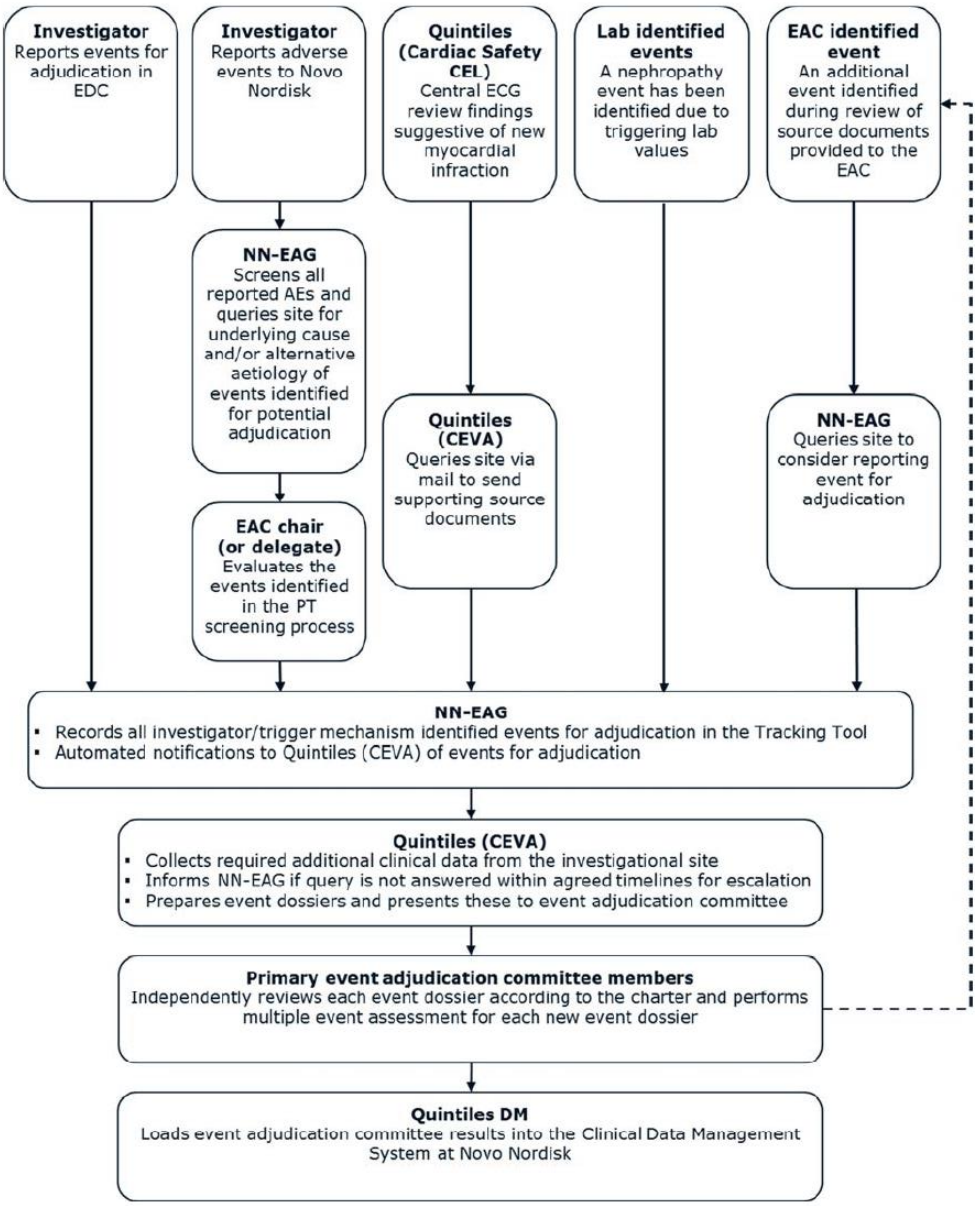


Abbildung 4-3: Pfade für ausgewählte medizinische Ereignisse von besonderem Interesse für die Adjudizierung

Patientenpopulation

3.297 Patienten wurden randomisiert. Die Patientenpopulation beinhaltete ausschließlich T2DM-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Die Patienten waren mehrheitlich ≥ 50 Jahre alt und wiesen klinisch bewiesene kardiovaskuläre Erkrankung auf (s.u.). Bei einem geringeren Anteil handelte es sich um Patienten im Alter von ≥ 60 Jahren und subklinisch bewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (< 20 % der Studienpopulation). Klinisch bestätigte kardiovaskuläre Risikofaktoren waren wie folgt definiert:

- Myokardinfarkt in der Vergangenheit,

- Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke in der Vergangenheit,
- koronare, Carotis- oder periphere arterielle Revaskularisierung in der Vergangenheit,
- 50 % Stenose auf Angiografie oder bei Bildgebung der koronaren Arterie, der Carotis oder der Arterie der unteren Extremitäten,
- symptomatische koronare Herzerkrankung, dokumentiert durch z. B. positiven Belastungstest oder jegliche kardiale Bildgebung oder instabile Angina pectoris mit EKG-Veränderungen,
- asymptomatische kardiale Ischämie, dokumentiert durch radiologische Bildgebung, oder Belastungstest, oder Stress-Echokardiogramm,
- chronisches Herzversagen NYHA-Klasse II – III oder
- chronische Einschränkung der Nierenfunktion, dokumentiert (bei Screening) als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 60 mL/min/1,73 m^2 per MDRD.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Studienpopulation waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-11 bis Tabelle 4-14).

Das durchschnittliche Alter der Patienten in der Semaglutid- und Placebo- Behandlungsgruppe lag bei 64,7/64,6 Jahren. Der Großteil der Patienten war zwischen 50–74 Jahre alt. Ein größerer Anteil der Patienten war mit 61,5/60,0 % männlich. Auch die Abstammung der Studienteilnehmer war unter den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die meisten Patienten waren mit 84,0/82,0 % kaukasisch, gefolgt von 7,3/9,2 % Patienten asiatischer Herkunft und 6,6/6,9 % afroamerikanischer Herkunft. Die meisten Patienten waren mit 84,5/84,6 % nicht hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung. Die Verteilung der Patienten pro Land war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Patienten der Semaglutid- und Placebo-Behandlungsgruppe wiesen ein mittleres Gewicht von 92,3/91,9 kg, eine mittlere Größe von 1,68/1,67 m und einen mittleren Taillenumfang von 110,1/110,3 cm. Die Patienten waren sowohl in der Semaglutid-Behandlungsgruppe, als auch in der Placebo-Behandlungsgruppe adipös mit einem durchschnittlichen BMI von 32,8 kg/m^2. Mehr als 62 % jeder Behandlungsgruppe hatte einen BMI ≥ 30 kg/m^2.

Die mittlere glomeruläre Filtrationsrate lag bei 75,9/76,4 mL/min/1,73 m^2 für Semaglutid- und Placebo-Patienten. Der Großteil der Patienten wiesen eine milde bis moderate Nierenfunktionsstörung auf und ca. 3 % der Patienten eine schwere Nierenfunktionsstörung. Die meisten Patienten zeigten mit 82,1/83,8 % zu Baseline bereits eine klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und zeigten einen systolischen Blutdruck zu diastolischen Blutdruck von 136,0 zu 76,99 mmHg und 135,3 zu 77,1 mmHg. Die mittleren LDL-C und HDL-C-Werte lagen bei 89,7/90,1 mg/dL und 45,5/45,2 mg/dL. Die meisten Studienteilnehmer waren zu Studienbeginn keine Raucher.

Der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert lag bei 8,7 %, wobei 63,9 % der Patienten der Semaglutid-Behandlungsgruppe und 61,9 % der Placebo-Behandlungsgruppe einen $HbA_{1c} \geq 8$ % aufwiesen. Der Nüchternplasmaglukosewert war mit 184,1/185,2 mg/dL deutlich erhöht. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei 14,2/13,6 Jahren für Patienten in der Semaglutid und Placebo-Gruppe. Zu Studienbeginn lag bei 30,9/27,8 % eine Retinopathie vor, bei 40,8/41,7 % eine Neuropathie, bei 43,8/44,8 % eine Nephropathie und bei 31,4/30,1 % eine Makroangiopathie. Im Durchschnitt lag bei 0,6/0,5 % der Patienten eine Pankreatitis zu Studienbeginn vor. Eine Gallenblasenerkrankung lag bei 16,8/17,3 % der Patienten unter Semaglutid- und Placebo-Behandlung vor.

Auch die antidiabetische Begleitmedikation war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Zu Baseline wurden bereits 58,0 % beider Behandlungsgruppen mit Insulin, 42,4/43,2 % mit Sulfonylharnstoff und 73,5/73,0 % mit Biguaniden behandelt. Der Anteil der Patienten, die mit DPP-4 Inhibitoren, SGLT-2 Inhibitoren und Glitazonen behandelt wurde lag für beide Behandlungsgruppen unter 3 %. Ferner wurde die in der Studie untersuchte Hochrisikogruppe der Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Erkrankung oder Risikofaktoren und auch eingeschränkter Nierenfunktion bereits zu Studienbeginn mit kardiovaskulärer Medikation behandelt. 98,0 % und 98,2 % der Semaglutid-Behandlungsgruppe und Placebo-Behandlungsgruppe wurden zu Studienbeginn mit kardiovaskulärer Medikation behandelt.

Die Patienten waren mit ihrer bestehenden antidiabetischen Medikation unzureichend glykämisch eingestellt (HbA_{1c} im Mittel ca. 8,7 %), wobei knapp 60 % mit Insulin und gut 80 % mit antidiabetischer Medikation außer Insulin (ggf. in Kombination mit Insulin) behandelt wurden. Über 90 % der Patienten nahmen außerdem Blutdrucksenker, wobei der Blutdruck der Patienten im Mittel ausreichend gut eingestellt war (systolisch 135 mmHg zu diastolisch 77 mmHg). Mehr als 75 % der Patienten wurden außerdem mit Lipidsenkern behandelt, wobei der LDL-C-Wert mit ca. 90 mg/dL ebenfalls hinreichend gut eingestellt war. 76,0 % und 76,5 % der Patienten wurden mit antithrombotischen Medikamenten behandelt.

Nahezu alle Patienten wurden neben der antidiabetischen Medikation auch kardiovaskulär behandelt. Außerdem lässt sich abschätzen, dass die jeweilige individuelle Begleitbehandlung der Patienten im Rahmen des SoC hinsichtlich der kardiovaskulären Vorerkrankung zu Baseline ausreichend war, im Gegensatz zur antiglykämischen Therapie. Damit fallen die Patienten in das Anwendungsgebiet von Semaglutid in Kombination mit SoC.

Interventionen

Die Studie SUSTAIN 6 umfasst zwei Interventionsarme, in denen die Patienten entweder 0,5 mg oder 1,0 mg Semaglutid s.c. 1-mal wöchentlich zusätzlich zu SoC erhielten. Gemäß Fachinformation beträgt die Anfangsdosis 0,25 mg Semaglutid einmal wöchentlich. Nach 4 Wochen sollte die Dosis auf 0,5 mg 1-mal wöchentlich erhöht werden. Nach mindestens 4 Wochen mit einer Dosis von 0,5 mg 1-mal wöchentlich kann die Dosis auf 1 mg einmal wöchentlich erhöht werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern [5]. 0,25 mg Semaglutid ist keine Erhaltungsdosis. Höhere wöchentliche Dosen als 1 mg werden nicht empfohlen. Dementsprechend wurde in der Studie SUSTAIN 6 0,25 mg Semaglutid für 4 Wochen in der Titrationsphase verabreicht, nach 4 Wochen konnte die Dosis auf 0,5 mg erhöht werden und bei Bedarf nach weiteren 4 Wochen auf 1,0 mg erhöht werden.

Patienten erhielten in den beiden Kontrollarmen das entsprechende Placebo zusätzlich zu SoC.

Gepoolte Analyse der beiden Interventionsarme sowie der beiden Kontrollarme

SUSTAIN 6 umfasst zwei Interventionsarme, in denen die Patienten entweder 0,5 mg oder 1,0 mg Semaglutid s.c. einmal wöchentlich zusätzlich zu SoC erhielten. Sowohl bei 0,5 mg als auch bei 1,0 mg Semaglutid handelt es sich laut eingereichter SmPC um zugelassene Erhaltungsdosen [5]. Für den primären Endpunkt (Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten MACE) sowie für weitere kardiovaskuläre Endpunkte war laut Studienprotokoll eine gepoolte Analyse der Patienten beider Interventionsarme im Vergleich zu den Patienten der gepoolten Kontrollarme *a priori* geplant. Entsprechend war die Studie SUSTAIN 6 auch nur für die gepoolte Analyse gepowert. Daher ist diese prä-spezifizierte Analyse auch für die Ableitung des Zusatznutzens von Semaglutid valide.

Um auszuschließen, dass dennoch ein Dosiseffekt der Behandlung vorliegt, wurde dieser potenzielle Effektmodifikator in einer Subgruppenanalyse untersucht. Die Tests auf Interaktion hinsichtlich der beiden Dosierungen (jeweils vs. Placebo in der jeweiligen Dosierung) pro patientenrelevanter Endpunkt sind in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 dargestellt. Es wurde nur bei vereinzelten Endpunkten ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) ermittelt und deren Aussagekraft ist aufgrund des multiplen Testens und der fehlenden Konsistenz über die Endpunkte stark eingeschränkt. Insgesamt gibt es keine validen Hinweise auf einen Dosiseffekt auf die patientenrelevanten Endpunkte und daher keine Notwendigkeit einer Analyse pro Dosisvergleich. Der Vollständigkeit und Transparenz halber sind die Analysen pro Dosisvergleich als Sensitivitätsanalysen für jeden Endpunkt zusätzlich dargestellt. Die Ergebnisse dieser Analysen unterstützen die Aussagekraft der Hauptanalyse, während aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Zulassungskonformität der Studienpopulation bezüglich der Notwendigkeit der Therapieintensivierung

Bei der Studienpopulation von SUSTAIN 6 handelt es sich mehrheitlich um Patienten ≥ 50 Jahre mit langjähriger Erkrankung (im Mittel über 10 Jahre) und klinisch bestätigter

kardiovaskulärer Krankheit, die eine antidiabetische Behandlung bzw. deren Intensivierung benötigten ($HbA_{1c} \geq 7$ %) und entweder:

- unbehandelt (antidiabetisch) waren,
- 1–2 OAD nahmen (mit oder ohne Insulin),
- mit Basalinsulin (NPH oder langwirksame Analoga) allein oder in Kombination mit 1–2 OAD behandelt wurden oder
- mit Premix-Insulin allein oder in Kombination mit 1–2 OAD behandelt wurden.

Gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) liegt der Zielkorridor des HbA_{1c}-Wertes für T2DM-Patienten bei 6,5 % bis 7,5 % [2]. Der mittlere Baseline-HbA_{1c}-Wert der Studienpopulation von SUSTAIN 6 lag mit 8,7 % deutlich über diesem Bereich. So lag der HbA_{1c}-Wert bei 62,9 % der Studienpopulation bei über 8 %, was eine nötige Therapieintensivierung deutlich macht. Bei der Patientenpopulation von SUSTAIN 6 ist außerdem zu beachten, dass es sich um Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko oder bereits mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung handelt. Die deutsche NVL weist explizit darauf hin, dass Komorbiditäten des Patienten bei der Abwägung des anzustrebenden HbA_{1c}-Wertes zu berücksichtigen sind, d. h. die Blutzuckerwerte dieser Patienten sind individuell einzustellen anstatt sich strikt an den verallgemeinerten Zielkorridor der NVL zu halten. Darüber hinaus sollte laut NVL bei der Wahl des individuellen HbA_{1c}-Therapieziels das Risiko für Hypoglykämien berücksichtigt werden. GLP-1-Analoga, zu denen Semaglutid zählt, bergen beispielsweise kein intrinsisches Hypoglykämierisiko, da sie abhängig vom Plasmaglukosespiegel wirken.

Auch aus der antidiabetischen Vorbehandlung der Studienpopulation lässt sich die Notwendigkeit einer Therapieintensivierung für die Patienten ableiten. So betrug der Anteil der antidiabetisch unbehandelten Patienten nur < 2 %, d. h. nahezu alle Patienten wurden zu Studienbeginn bereits antidiabetisch behandelt. 58 % der Patienten wurden dabei mit Insulin behandelt, was eine Therapieeskalation für T2DM-Patienten darstellt. Dies ist in Übereinstimmung mit der langen Krankheitsdauer, dem hohen HbA_{1c}-Wert und dem hohen kardiovaskulären Risiko der Patienten.

Vergleichbarkeit der Therapieregime

Um eine angemessene glykämische Kontrolle dauerhaft zu gewährleisten (Treat-to-target-Prinzip auf Basis der Standards der Behandlung von T2DM [62] bzw. lokaler klinischer Praxis), durfte die bestehende Therapie individuell je nach den Bedürfnissen der Hochrisikopatienten angepasst werden sowie auch weitere glukosesenkende Arzneimittel nach Ermessen des behandelnden Arztes der Therapie hinzugefügt werden. Hierbei wurden die Prüfärzte mittels an lokale Empfehlungen angepasste Newsletter an die anzustrebenden Therapie-Zielwerte erinnert und dazu ermutigt, weitere glukosesenkende Arzneimittel bei Bedarf hinzuzufügen. Die Gabe von GLP-1 Rezeptor-Agonisten (GLP-1 RA), DPP-4 Inhibitoren oder Pramlintid war dabei allerdings nicht erlaubt, da diese den Inkretin-Signalweg beeinflussen. Anpassungen des SoC waren grundsätzlich über den gesamten Studienverlauf hinweg erlaubt. Eine Einschränkung lag für Patienten vor, die schon zum Zeitpunkt der Randomisierung mit Insulin behandelt wurden. So durfte deren Insulindosis zwar bei Notwendigkeit (z. B. bei einem hohen Risiko für Hypoglykämien) angepasst werden, eine Erhöhung der Insulindosis sollte aber außer zur Behandlung schwerer Hyperglykämien oder zur Vorbeugung akuter diabetischer Komplikationen grundsätzlich in den ersten 12 Wochen nach Randomisierung vermieden werden (Zeitraum bis zum Vorliegen einer konstanten Semaglutid-Dosis). Die Gabe einer Notfallmedikation war ohne weitere Vorgaben jederzeit für alle Patienten erlaubt.

Laut Studienprotokoll war die folgende Umsetzung der einzelnen Therapieregime vorgegeben:

Standard of Care (SoC) (alle Studienarme)

- Die Behandlung gemäß SoC durfte individuell nach Ermessen des Prüfarztes angepasst werden.
- Bei einem $HbA_{1c} > 8$ % durfte die Insulin-Dosis bei vermehrt auftretenden Hypoglykämie-Episoden verringert werden.
- Bei einem $HbA_{1c} \leq 8$ % wurde die Insulin-Dosis zunächst um 20 % reduziert.
- Eine Insulin-Erhöhung sollte in den ersten 12 Wochen nach Randomisierung (Zeit bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis) vermieden werden. Letztlich wurden alle Änderungen am Insulin-Regime durch den Prüfarzt individuell vorgenommen.

Semaglutid-Erhaltungsdosis

- Semaglutid-Dosis von 0,5 mg oder 1,0 mg je Arm durfte nicht verändert werden. Es handelt sich gemäß geplanter Zulassung bei beiden Dosierungen um Erhaltungsdosen.

Weitere Glukose-senkende Arzneimittel

- Waren laut Studienprotokoll erlaubt.

Behandlung der Komorbiditäten

- Behandlung kardiovaskulärer Erkrankung und Risikofaktoren entsprechend lokalen Behandlungsstandards nach individueller Einschätzung des Prüfarztes (Teil des SoC).

Die Patienten aller Studienarme wurden mit SoC behandelt. Die individuelle Optimierung der SoC-Therapie war dementsprechend für Patienten der Interventions- als auch der Kontrollarme gleichermaßen erlaubt. Die Prüfärzte wurden mit Hilfe eines an die jeweiligen nationalen Therapieempfehlungen angepassten Newsletters zur Erreichung der Therapieziele mittels Umsetzung bzw. Optimierung des SoC angehalten.

Die Optimierung des SoC während der Studie umfasste in allen Studienarmen sowohl die Dosisanpassung bestehender Medikation, als auch das Hinzufügen zusätzlicher Arzneimittel zur bestehenden Therapie nach Ermessen des Prüfarztes. Der Anteil der Patienten, die während der Studie zusätzliche glukosesenkende Arzneimittel erhielten, war im Placebo-Arm etwa doppelt so hoch, wie in der Gruppe der Patienten, die mit Semaglutid behandelt wurden (20,1 %/40,6 %) (s. Tabelle 4-15). Im Mittel wurde über den Studienverlauf hinweg in allen Studienarmen eine Reduktion des HbA_{1c} erzielt, was darauf hindeutet, dass sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe eine Therapieintensivierung stattfand. Der Anteil der Patienten, die während der Studie zusätzliche kardiovaskuläre Begleitmedikation erhielten, war im Semaglutid-Arm etwas geringer, als in der Kontrollgruppe (36,2 %/43,5 %) (siehe Tabelle 4-16). Dieser Unterschied beruht vor allem auf einem geringeren Anteil an Patienten, die während der Studie zusätzlich Blutdrucksenker (19,4 %/24,3 %) oder Diuretika (11,5 %/17,0 %) benötigten.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass sowohl im Semaglutid- als auch im Placebo-Arm eine Optimierung bzw. Intensivierung der antidiabetischen und Therapie gemäß SoC während der Studie erfolgte.

Tabelle 4-15: Während der Studie begonnene Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Antidiabetische Begleitmedikation

Studie	**SUSTAIN 6 (NN9535-3744)**					
Gruppe	**Semaglutid insg.**	**Placebo insg.**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Placebo 1,0 mg**
N	**1.648**	**1.649**	**826**	**822**	**824**	**825**
Antidiabetische Begleitmedikation[1]						
Jegliche antidiabetische Medikation n (%)	332 (20,1)	670 (40,6)	172 (20,8)	160 (19,5)	345 (41,9	325 (39,4)
Insulin	155 (9,4)	395 (24,0)	85 (10,3)	70 (8,5)	204 (24,8)	191 (23,2)
Basalinsulin n (%)	51 (3,1)	191 (11,6)	31 (3,8)	20 (2,4)	98 (11,9)	93 (11,3)
Basal- + Bolusinsulin n (%)	110 (6,7)	241 (14,6)	60 (7,3)	50 (6,1)	123 (14,9)	118 (14,3)
Bolusinsulin n (%)	7 (0,4)	8 (0,5)	2 (0,2)	5 (0,6)	7 (0,8)	1 (0,1)
Nicht Insulin	215 (13,0)	396 (24,0)	104 (12,6)	111 (13,5)	199 (24,2)	197 (23,9)

Studie	**SUSTAIN 6 (NN9535-3744)**					
Gruppe	**Semaglutid insg.**	**Placebo insg.**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Placebo 1,0 mg**
N	**1.648**	**1.649**	**826**	**822**	**824**	**825**
Alpha-Glukosidase Inhibitoren n (%)	5 (0,3)	19 (1,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	8 (1,0)	11 (1,3)
Biguanide n (%)	51 (3,1)	75 (4,5)	30 (3,6)	21 (2,6)	46 (5,6)	29 (3,5)
Blutzuckersenkende Kombinationstherapie n (%)	4 (0,2)	6 (0,4)	4 (0,5)	0	4 (0,5)	2 (0,2)
DPP4 Inhibitoren n (%)	36 (2,2)	53 (3,2)	14 (1,7)	22 (2,7)	32 (3,9)	21 (2,5)
GLP-1 Rezeptor-Agonisten n (%)	23 (1,4)	16 (1,0)	8 (1,0)	15 (1,8)	7 (0,8)	9 (1,1)
Meglitinide n (%)	11 (0,7)	27 (1,6)	7 (0,8)	4 (0,5)	14 (1,7)	13 (1,6)
SGLT-2 Inhibitoren n (%)	44 (2,7)	93 (5,6)	21 (2,5)	23 (2,8)	40 (4,9)	53 (6,4)
Sulfonylharnstoffe n (%)	61 (3,7)	127 (7,7)	29 (3,5)	32 (3,9)	60 (7,3)	67 (8,1)
Thiazolidindione n (%)	14 (0,8)	58 (3,5)	7 (0,8)	7 (0,9)	30 (3,6)	28 (3,4)
1: Das Hinzufügen antidiabetischer Begleitmedikation war definiert als die Behandlung mit einem glukosesenkenden Arzneimittel, das zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht verwendet wurde, über einen Zeitraum von mehr als 3 aufeinanderfolgenden Wochen.						

Tabelle 4-16: Während der Studie begonnene Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Kardiovaskuläre Begleitmedikation

Studie	**SUSTAIN 6 (NN9535-3744)**					
Gruppe	**Semaglutid insg.**	**Placebo insg.**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Placebo 1,0 mg**
N	**1.648**	**1.649**	**826**	**822**	**824**	**825**
Kardiovaskuläre Begleitmedikation[1]						
Jegliche kardiovaskuläre Medikation n (%)	596 (36,2)	718 (43,5)	305 (36,9)	291 (35,4)	372 (45,1)	346 (41,9)
Blutdrucksenker n (%)	319 (19,4)	400 (24,3)	168 (20,3)	151 (18,4)	202 (24,5)	198 (24,0)
Diuretika n (%)	190 (11,5)	280 (17,0)	103 (12,5)	87 (10,6)	150 (18,2)	130 (15,8)
Lipidsenker n (%)	154 (9,3)	205 (12,4)	87 (10,5)	67 (8,2)	98 (11,9)	107 (13,0)
Antithrombotische Medikamente n (%)	226 (13,7)	255 (15,5)	108 (13,1)	118 (14,4)	137 (16,6)	118 (14,3)
1: Das Hinzufügen kardiovaskulärer Begleitmedikation war definiert als die Behandlung mit jeglichem kardiovaskulären Arzneimittel, das zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht verwendet wurde, während der Studie.						

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es wurde eine ausreichend hohe Patientenzahl benötigt, um einen potentiellen Unterschied im Hauptzielparameter, dem Auftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE), nachweisen zu können. Diese Patienten mussten darüber hinaus die Einschlusskriterien insbesondere bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren und des HbA_{1c}-Werts erfüllen. Eine Durchführung der Studie ausschließlich in Deutschland war daher nicht umsetzbar. Daher wurde SUSTAIN 6 als multinationale Studie mit Patienten innerhalb und außerhalb Europas durchgeführt. Aufgrund des internationalen, multizentrischen Studiendesigns kann die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht per se vorausgesetzt werden und wird daher im Folgenden darlegt.

Gemäß Qualitätsbericht DMP Nordrhein 2016 ist die Geschlechterverteilung mit 49,0 % weiblichen Patienten und 51,0 % männlichen Patienten ausgeglichen [63]. Das durchschnittliche Alter liegt bei 68,4 ± 12,4 Jahren. Fast die Hälfte aller Patienten weist einen Body-Mass-Index von 30 kg/m^2 oder mehr auf. Der Anteil aktiver Raucher liegt durchschnittlich bei ca. 15 %.

Bei 93 % aller im DMP betreuten Patienten liegt mindestens eine Begleit- und Folgeerkrankung vor. Bei Patienten ≥ 76 Jahren erhöht sich dieser Anteil auf fast 98 %. Die häufigste Begleiterkrankung ist bei mehr als acht von zehn Patienten die arterielle Hypertonie, gefolgt von einer Fettstoffwechselstörung, an der zwei Drittel aller Patienten leiden und einer koronaren Herzkrankheit bei mehr als jedem vierten sowie einer diabetischen Neuropathie bei annähernd jedem vierten und einer diabetischen Nephro- oder Retinopathie sowie einer chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung (COPD) bei etwa jedem achten bis zehnten Patienten. Bei einem Drittel aller Patienten liegt mindestens eine diabetische Folgekomplikation vor. Lediglich eine diabetische Folgekomplikation liegt bei 22,5 % der Patienten vor. Schwerwiegende diabetische Folgeschädigungen, wie Amputationen, Dialysepflicht oder Erblindung, sind bei weniger als einem von hundert Patienten dokumentiert [63].

Fast alle Begleiterkrankungen sind altersabhängig. So sind die 66- bis 75-jährigen bzw. die 76-jährigen und älteren Patienten in einem substanziell höheren Ausmaß von Begleiterkrankungen betroffen als die bis zu 65 Jahre alten Patienten. In der ältesten Patientengruppe ≥ 76 Jahre verdoppelt sich im Vergleich zu Patienten der Altersgruppe ≤ 65 Jahre die relative Häufigkeit einer Neuro- oder Nephropathie sowie die einer Amputation, Dialyse oder Erblindung, einer koronaren Herzkrankheit, oder eines Myokardinfarkts. Eine Retinopathie, eine arterielle Verschlusskrankheit oder ein Schlaganfall treten dreimal häufiger auf und viermal häufiger kommt es zu einer chronischen Herzinsuffizienz [63].

Innerhalb des DMP wurde für ausgewählte kardiovaskuläre Begleiterkrankungen die Verordnungshäufigkeiten weiterer Medikationen untersucht. Über 80 % der Patienten mit einem Myokardinfarkt erhalten Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) oder orale Antikoagulanzien (OAK), Betablocker und Statine. Von den Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK), einer arteriellen Verschlusskrankheit oder einem Schlaganfall erhalten etwa jeweils drei Viertel TAH oder OAK. Mit etwa vergleichbarer Häufigkeit werden Betablocker bei Patienten mit einer KHK oder chronischer Herzinsuffizienz bzw. ACE-Hemmer oder Sartane bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz verordnet [63].

Von den insgesamt 3.297 randomisierten Studienteilnehmern der Studie SUSTAIN 6 (*Full Analysis Set* (FAS)) entfiel mit 1.938 (58,8 %) die Mehrheit auf EU-Länder (Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Italien, Polen, Spanien, Großbritannien), Australien, Kanada und die USA. Es wird davon ausgegangen, dass der Versorgungsstandard in diesen Ländern prinzipiell vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext ist. Des Weiteren waren Studienzentren in Algerien, Argentinien, Brasilien, Israel, Malaysia, Mexiko, der Russischen Föderation, Taiwan, Thailand und der Türkei an der Durchführung von SUSTAIN 6 beteiligt. Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren wurden entsprechend des lokalen SoC behandelt. Um die angestrebte antidiabetische Kontrolle aufrecht zu erhalten, durften zusätzliche Antidiabetika zur bestehenden SoC-Therapie nach Ermessen des Prüfarztes hinzugefügt werden. Die Prüfärzte waren dabei angehalten, sich an aktuellen Zielwerten für die Behandlung von T2DM zu orientieren (bezüglich glykämischer Kontrolle, Blutdruck, Lipidprofil und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren).

Ferner setzt sich die Patientenpopulation aus Patienten mehrheitlich kaukasischer Herkunft zusammen (> 80 %). Das Alter lag bei über 65 Jahren und entspricht damit der zu erwartenden Hochrisikopopulation in Deutschland. Die Patienten wurden mehrheitlich mit Metformin und/oder Insulin behandelt, auch diese antidiabetische Therapie entspricht den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie [2]. Der trotz Medikation erhöhte HbA_{1c}-Wert ist insofern plausibel, dass für multimorbide, ältere Patienten individuelle HbA_{1c}-Zielwerte empfohlen werden, die unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen und Symptomatik bzw. Nebenwirkungen von dem generell empfohlenen Wert von ≤ 7,5 % abweichen können. Die Therapie der Patienten mit Blutdrucksenkern sowie Lipidsenkern und ggf. antithrombotischer Therapie und Diuretika ist in Deutschland üblich.

Die Studienpopulation der Studie SUSTAIN 6 entspricht damit in den demografischen Baseline-Charakteristika (Alter, Geschlecht) sowie den krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Zielpopulation – Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko in Deutschland.

Zur weiteren Überprüfung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurden Subgruppenanalysen nach Region und Versorgungsstandard untersucht. Es zeigte sich nahezu keine Effektmodifikationen über alle patientenrelevanten Endpunkte für den potentiellen Effektmodifikator Region (Europa vs. Rest der Welt, im Folgenden: Geographische Region 1).

Im Rahmen der IQWIG-Leitlinienrecherche für das DMP Diabetes Typ 2 [49] wird davon ausgegangen, 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 Gesundheits-system 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 unter-einander 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 inner-halb 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.

Für den potentiellen Effektmodifikator Region „OECD-Länder versus nicht OECD-Länder“ (im Folgenden: Geographische Region 2) zeigte sich über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg nur sehr vereinzelte Effektmodifikation. Somit ergeben sich insgesamt keine Hinweise auf eine mangelnde Übertragbarkeit der Ergebnisse von SUSTAIN 6 auf den deutschen Versorgungskontext.

Aufgrund der beschriebenen Strukturgleichheit, v. a. bezüglich der klinischen Parameter, zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation und der fehlenden Hinweise auf Effektmodifkationen wird davon ausgegangen, dass die in der Studie SUSTAIN 6 beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung in Deutschland unter Alltagsbedingungen auftreten und die Studienergebnisse somit vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Sowohl bei 0,5 mg als auch bei 1,0 mg Semaglutid handelt es sich um in der Europäischen Union zugelassene Dosierungen [5]. Die als Sensitivitätsanalysen zusätzlich durchgeführten Auswertungen der einzelnen Semaglutid-Dosierungen (jeweils vs. Placebo) bestätigen zudem die Ergebnisse der Hauptanalyse. Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 sind daher auch bezüglich der Semaglutid-Dosierungen auf den Versorgungsalltag übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SUSTAIN 6 (NN9535-3744)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie SUSTAIN 6 mittels Internet-basiertem IV/WRS-System (*Interactive Voice-/Web Response-System*) adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Die Randomisierung wurde durch Novo Nordisk A/S generiert. Die Studie SUSTAIN 6 wurde doppelt verblindet durchgeführt, d. h. sowohl Patienten als auch behandelnde Personen und alle weiteren an der Studiendurchführung beteiligten Personen (inklusive Novo Nordisk A/S) waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden als identisch aussehende, riechende und schmeckende 1,5 mL-Injektionen in fertigen PDS290-Pens verabreicht. Für Semaglutid und Placebo wurden gleiche Volumen für jede Dosierung verwendet. Ein externes Komitee (EAC, *Event Adjudication Committee*), bestehend aus externen medizinischen Experten, hat prädefinierte Ereignisse ebenfalls verblindet nach standardisierten Kriterien adjudiziert. Verdachtsfälle unerwarteter schwerwiegender unerwünschte Ereignisse (SUSARs, *Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions*) mussten zwar an die regulatorischen Institutionen, einschließlich der EMA, gemeldet werden; hiervon ausgenommen waren aber potentielle MACE-Ereignisse. Die Datenüberwachung fand durch ein externes, unabhängiges Komitee statt (DMC). Während der Durchführung der Studie wurde der Behandlungscode von keinem der Patienten offengelegt.

Die Analyse der Ergebnisse fand nach dem ITT-Prinzip statt. In der Gesamtschau liegen weder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung noch sonstige endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Das Verzerrungspotential für die Studie SUSTAIN 6 ist daher als niedrig einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SUSTAIN 6 ***Nutzendimension*** **Endpunkt**
Mortalität
• Gesamtmortalität[1] • Kardiovaskulärer Tod[1]
Morbidität
• MACE[1] • Nicht tödlicher Schlaganfall[1] • Nicht tödlicher Myokardinfarkt[1] • Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris[1] • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz[1] • Koronare Revaskularisierung[1] • Transiente ischämische Attacke[1] • Neu auftretende oder sich verschlechternde Nephropathie[1] • Komplikationen bei diabetischer Retinopathie[1] • Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104 • Änderung des Körpergewichts bis Woche 104 • Schilddrüsenerkrankung[1] • Pankreatitis[1]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
• SF-36v2
Sicherheit
• Gesamtraten (SUE, UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE) • UE besonderen Interesses (UESI)
1: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee*, EAC). Aufgrund deren höherer Validität im Vergleich zu den nicht-adjudizierten Ergebnissen wird die Darstellung auf die adjudizierten Ergebnisse beschränkt.

Patientenpopulationen und Beobachtungszeiträume

Im Rahmen der Planung und Auswertung der vorliegenden Studie wurden verschiedene Patientenpopulationen und Beobachtungszeiträume definiert, die im Folgenden näher beschrieben sind.

Full Analysis Set (FAS)

Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden wie randomisiert in der Analyse berücksichtigt; es wird somit dem Intention-to-treat-Prinzip gefolgt.

Safety Analysis Set (SAS)

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 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 wird im Rahmen des Dossiers nicht weiter berücksichtigt.

Im Dossier herangezogene Population

Für das Dossier werden die Ergebnisse der **FAS-Population** und deren Ereignisse während des ***In-trial*-Beobachtungszeitraums** herangezogen. Dies entspricht einer Auswertung nach dem ITT-Prinzip.

4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtmortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	Erhebungszeitpunkt: Zeit von Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod (jeglicher Ursache). Definition[1]: Todesfälle wurden durch das EAC klassifiziert als: • Kardiovaskulärer Tod (Definition s. unten) • Nicht kardiovaskulärer Tod, definiert als: - Tod spezifischer Ursache, von der nicht angenommen wird, dass sie kardiovaskulärer Natur ist • Tod unbestimmter Ursache, definiert als: - Tod, der keiner der Kategorien kardiovaskulärer Tod oder nicht kardiovaskulärer Tod zugeordnet werden kann Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ umfasst EAC-bestätigte Todesfälle jeglicher Ursache. Analyse: Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Primäranalyse: Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen). Sensitivitätsanalyse: Vergleich Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo 0,5 mg bzw. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo 1,0 mg.
1: Gemäß der im CSR definierten Kriterien zur Adjudizierung von Ereignissen der Studie SUSTAIN 6.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUSTAIN 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird.

Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ werden nur solche Ereignisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee*, EAC) bestätigt wurden. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *In-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität” für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Zeit bis zum EAC-bestätigten Tod (unabhängig von dessen Ursache) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Gesamtmortalität (adjudiziert)				
Behandlung	**N**	**n (%)**	**HR[1] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid	1.648	62 (3,76)	1,031 [0,723; 1,470]	0,8671
Placebo	1.649	60 (3,64)		
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid 0,5 mg	826	30 (3,63)	0,931 [0,566; 1,532]	0,7793
Placebo 0,5 mg	824	32 (3,88)		
Semaglutid 1,0 mg	822	32 (3,89)	1,147 [0,691; 1,905]	0,5957
Placebo 1,0 mg	825	28 (3,39)		

1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo) als festem Faktor.

Post-hoc Analyse.

Hauptanalyse

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Woche 104 waren 62 Patienten (3,76 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und 60 Patienten (3,64 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC verstorben. Dies entspricht einem HR von 1,031 [0,723; 1,470]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,8671).

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der einzelnen Semaglutid-Dosierungen im Vergleich zu den einzelnen Placebo-Dosierungen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse. Es liegen somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen vor. Ein Unterschied zwischen den Dosierungen konnte nicht nachgewiesen werden. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,5612) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

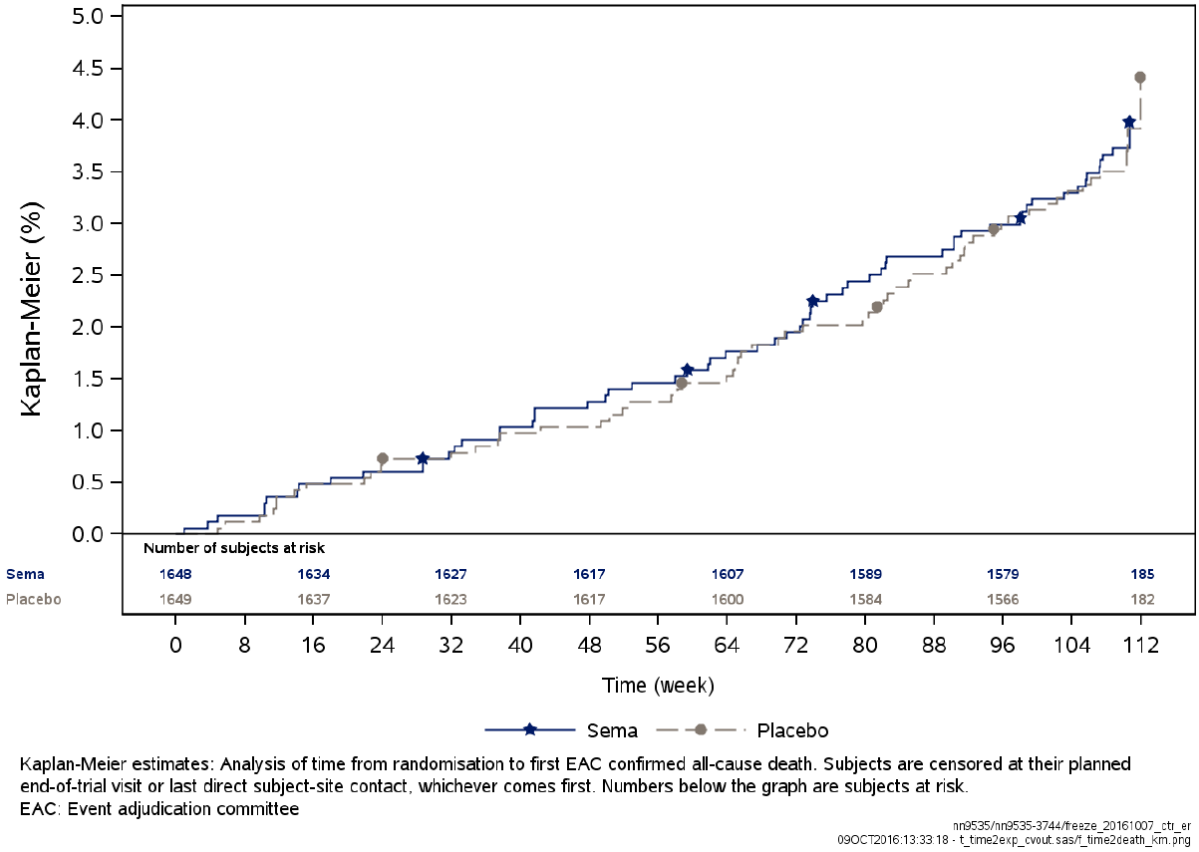


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod (unabhängig von dessen Ursache) für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*).

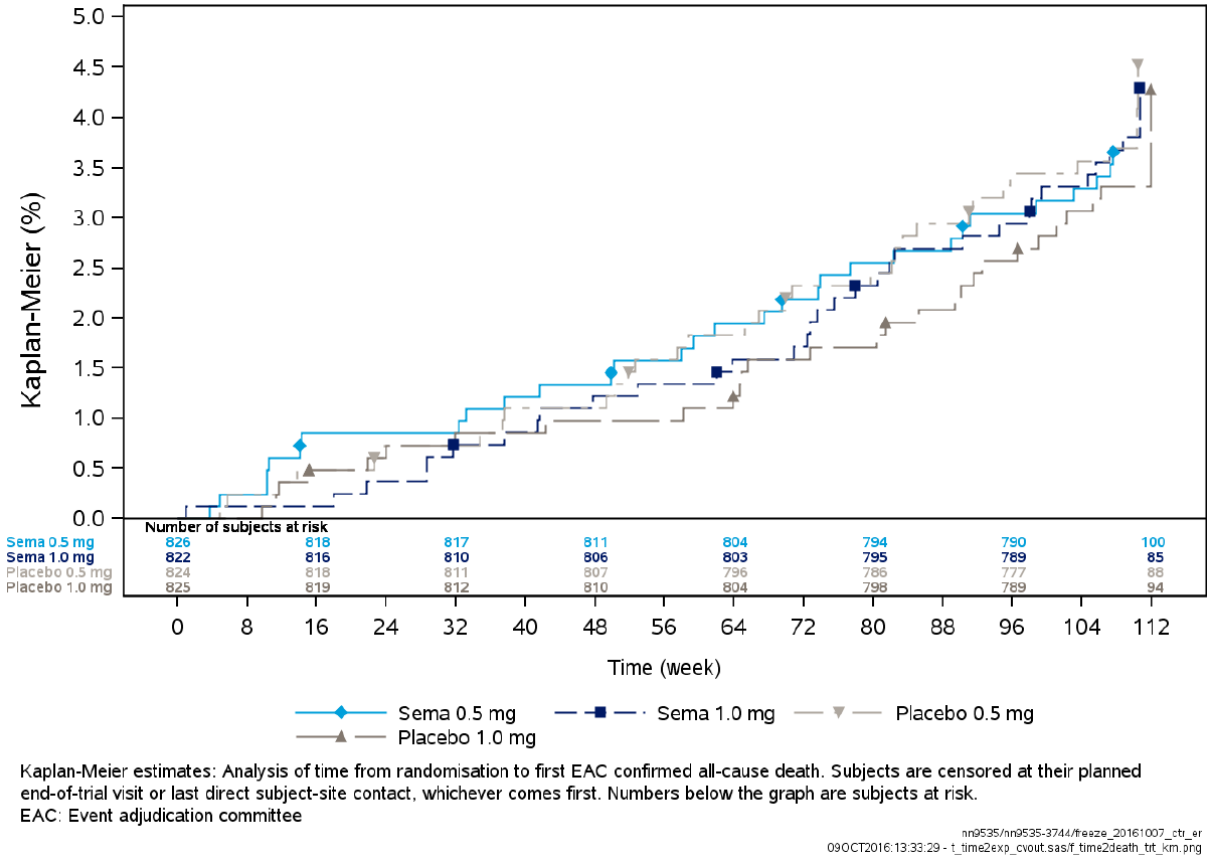


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod (unabhängig von dessen Ursache) für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

Die zum Endpunkt „Gesamtmortalität“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6). Weder für die Hauptanalyse noch die einzelnen Dosisarme zeigten sich Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.1.2 Kardiovaskulärer Tod – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Kardiovaskulärer Tod“

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	Erhebungszeitpunkt: Zeit von Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod kardiovaskulärer Ursache (einschl. Tod unbestimmter Ursache). Definition[1]: EAC-bestätigter kardiovaskulärer Tod beinhaltet die folgenden Ereignisse: • Tod aufgrund eines akuten Myokardinfarkts • Plötzlicher Herztod • Tod aufgrund von Herzversagen • Tod aufgrund von Schlaganfall • Tod aufgrund kardiovaskulärer Eingriffe • Tod aufgrund kardiovaskulärer Blutung • Tod anderer kardiovaskulärer Ursache (Ursache, die nicht in den oben genannten Kategorien enthalten ist, aber bekannt und spezifisch ist, z.B. pulmonale Embolie oder periphere Arterienerkrankung) • Todesfälle, für die keine andere spezifische kardiovaskuläre oder nicht kardiovaskuläre Ursache festgestellt werden kann, werden als kardiovaskuläre Todesfälle angenommen und daher im Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ dargestellt Analyse: Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Primäranalyse: Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte

Studie	Operationalisierung
	Dosierungen). Sensitivitätsanalyse: Vergleich Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo 0,5 mg bzw. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo 1,0 mg.
1: Gemäß der im CSR definierten Kriterien zur Adjudizierung von Ereignissen der Studie SUSTAIN 6.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „kardiovaskulärer Tod“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUSTAIN 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Für den Endpunkt „kardiovaskuläre Tod“ werden nur solche Ereignisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee*, EAC) bestätigt wurden. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *In-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „kardiovaskuläre Tod“ ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Zeit bis zum EAC-bestätigten kardiovaskulären Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Kardiovaskulärer Tod (adjudiziert)				
Behandlung	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid	1.648	44 (2,67)	0,955 [0,631; 1,443]	0,8258
Placebo	1.649	46 (2,79)		
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid 0,5 mg	826	21 (2,54)	0,995 [0,543; 1,821]	0,9864
Placebo 0,5 mg	824	21 (2,55)		
Semaglutid 1,0 mg	822	23 (2,80)	0,924 [0,525; 1,628]	0,7847
Placebo 1,0 mg	825	25 (3,03)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. *Post-hoc* Analyse.				

Hauptanalyse

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Woche 104 waren 44 Patienten (2,67 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und 46 Patienten (2,79 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC aufgrund kardiovaskulärer Ursachen verstorben (einschließlich Tod unbestimmter Ursache). Dies entspricht einem HR von 0,955 [0,631; 1,443]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,8258).

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der einzelnen Semaglutid-Dosierungen im Vergleich zu den einzelnen Placebo-Dosierungen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse. Es liegen somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen vor. Ein Unterschied zwischen den Dosierungen konnte nicht nachgewiesen werden. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,8678) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

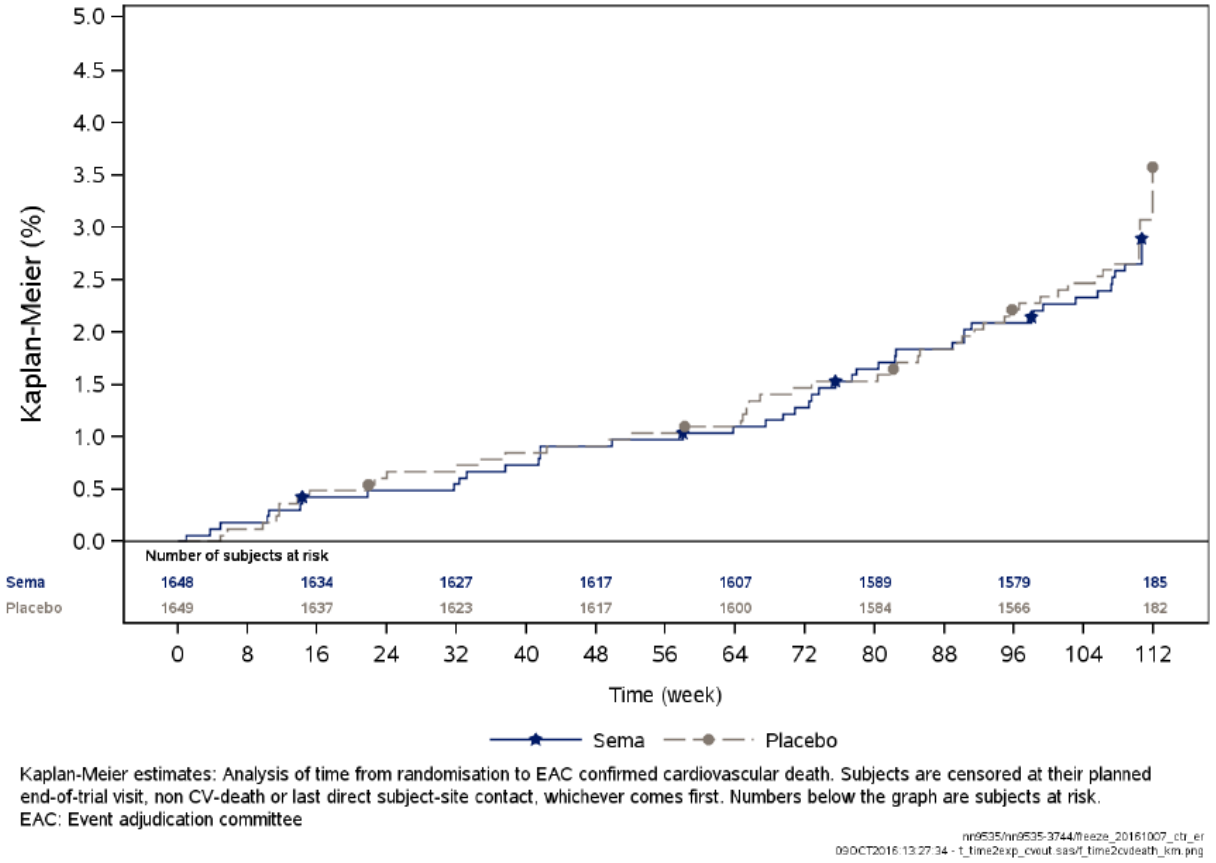


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten kardiovaskulären Tod für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *in-trial*)

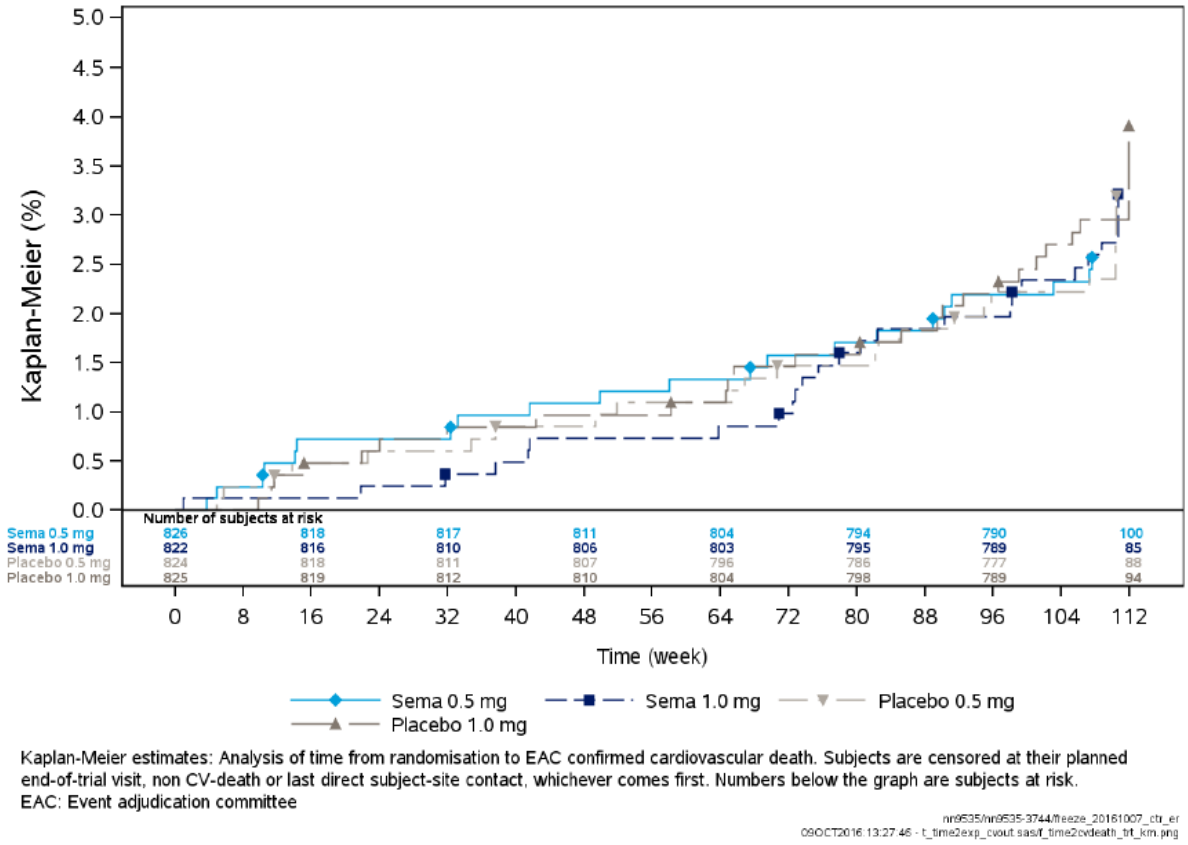


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten kardiovaskulären Tod für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen

Die zum Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7). Weder für die Hauptanalyse noch die einzelnen Dosisarme zeigten sich Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 MACE – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „MACE“

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	Erhebungszeitpunkt: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten *Major Adverse Cardiovascular Event* (MACE). Definition: MACE war der primäre Endpunkt der Studie SUSTAIN 6. Der kombinierte Endpunkt MACE umfasst die folgenden Ereignisse: • Kardiovaskulärer Tod oder • Nicht tödlicher Myokardinfarkt oder • Nicht tödlicher Schlaganfall Analyse: Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Primäranalyse: Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen). Sensitivitätsanalyse: Vergleich Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo 0,5 mg bzw. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo 1,0 mg.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „MACE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
SUSTAIN 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Für den Endpunkt „MACE“ werden nur solche Ereignisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee*, EAC) bestätigt wurden. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *In-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „MACE“ ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „MACE“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten MACE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

MACE (adjudiziert)				
Behandlung	**N**	**n (%)**	**HR[1]** **[95 %-KI]** **[85 %-KI]**	**p-Wert**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid	1.648	108 (6,55)	0,729 [0,569; 0,935]	**0,0129**
Placebo	1.649	146 (8,85)	[0,607; 0,875]	
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid 0,5 mg	826	59 (7,14)	0,751 [0,535; 1,054]	0,0980
Placebo 0,5 mg	824	77 (9,34)	[0,585; 0,963]	
Semaglutid 1,0 mg	822	49 (5,96)	0,704 [0,488; 1,016]	0,0607
Placebo 1,0 mg	825	69 (8,36)	[0,538; 0,922]	

1: Hazard-Ratio und 95 %-KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo) als festem Faktor.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Woche 104 war bei 108 Patienten (6,55 %) mit Semaglutid + SoC-Behandlung mindestens ein MACE-Ereignis aufgetreten, wohingegen dies bei 146 Patienten (8,85 %) mit Placebo + SoC der Fall war. Dies entspricht einem HR von 0,729 [0,569; 0,935]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,0129) zugunsten von Semaglutid + SoC. So wurde mittels Behandlung mit Semaglutid + SoC das Risiko, ein MACE-Ereignis zu erleiden, im Vergleich zu Placebo + SoC um 27 % reduziert.

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der einzelnen Semaglutid-Dosierungen im Vergleich zu den einzelnen Placebo-Dosierungen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse. Es besteht ein Behandlungsunterschied zugunsten von Semaglutid + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC. Dieser Unterschied verfehlt in den Einzeldosierungen aufgrund der geringeren Patientenzahl zwar die statistische Signifikanz zum Signifikanzniveau 0,05 knapp; die Risikoreduktion beträgt aber ebenfalls 25 bis 30 %. Zum Ausgleich des Powerverlusts bei Betrachtung der Einzeldosierungen wurde entsprechend der Anhebungsregel [51] zusätzlich das 85 %-KI berechnet. Das 85%-KI zeigt für beide Einzeldosierungen jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten Semaglutid + SoC (HR [85 %-KI]: 0,75 [0,585; 0,963] bzw.

0,704 [0,538; 0,922]). Ein Dosisunterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,8028) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

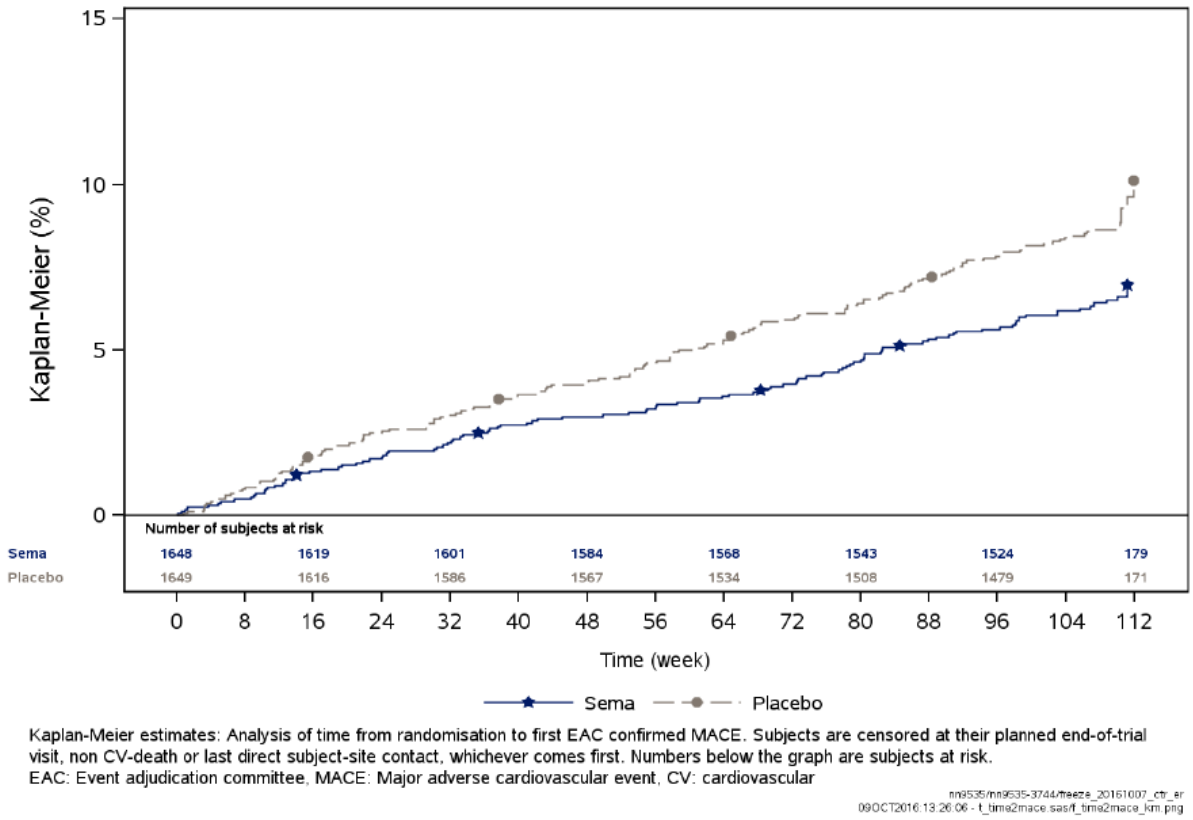
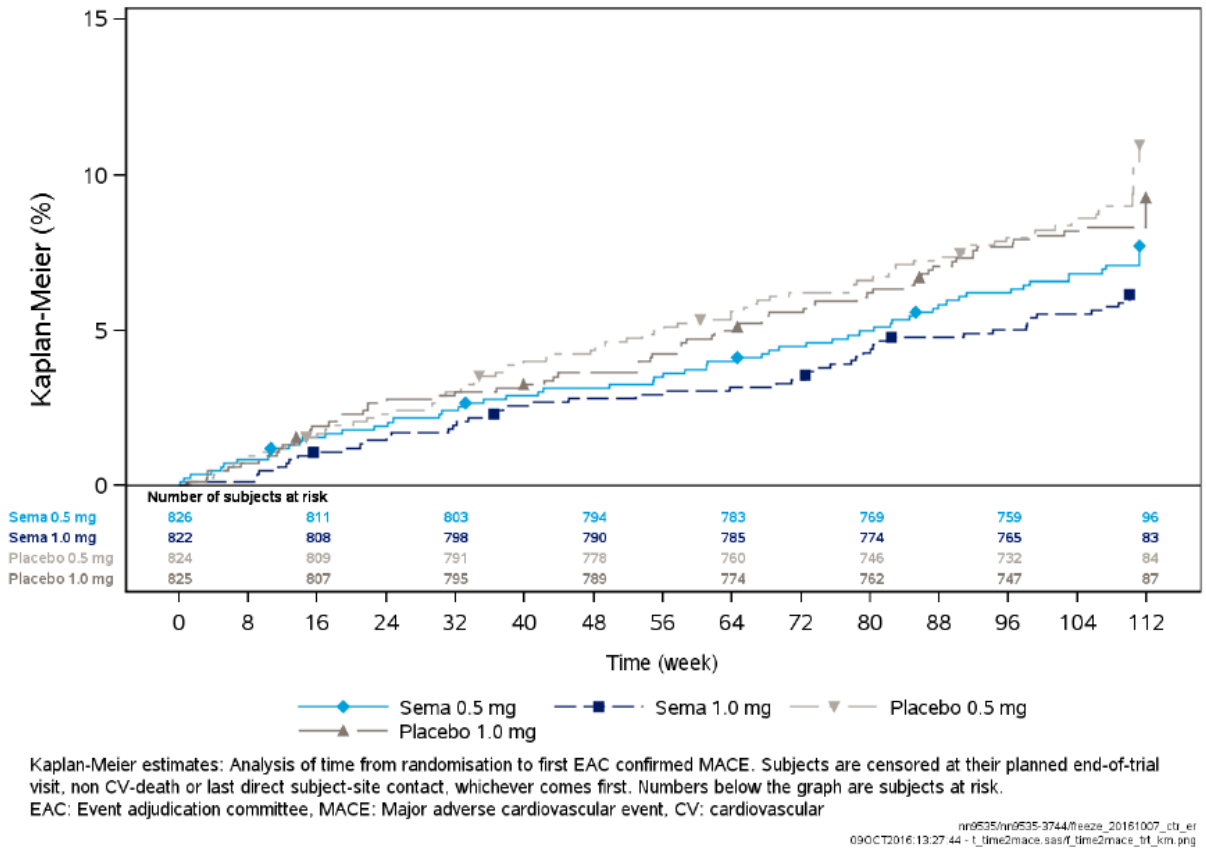


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten MACE-Ereignisses für die Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen



Kaplan-Meier estimates: Analysis of time from randomisation to first EAC confirmed MACE. Subjects are censored at their planned end-of-trial visit, non CV-death or last direct subject-site contact, whichever comes first. Numbers below the graph are subjects at risk.
EAC: Event adjudication committee, MACE: Major adverse cardiovascular event, CV: cardiovascular

nn9535/nn9535-3744/freeze_20161007_ctr_er
09OCT2016:13:27:44 - t_time2mace.sas/f_time2mace_trt_km.png

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten MACE-Ereignisses für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen

Anhand der Kaplan-Meier Analyse zeigt sich ab Woche 16 für das Auftreten des ersten EAC-bestätigten MACE ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC zugunsten von Semaglutid + SoC (siehe Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9). Dieses Ergebnis wird auch für die einzelnen Dosisarme bestätigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.2 Nicht tödlicher Schlaganfall – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „nicht tödlicher Schlaganfall“

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	Erhebungszeitpunkt: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls. Definition[1]: Ein Schlaganfall war definiert als eine akute Episode fokaler oder globaler neurologischer Dysfunktion, die von einer Gefäßschädigung des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina, als Folge einer Blutung oder eines Infarkts verursacht wird. **Schlaganfälle wurden durch das EAC klassifiziert als:** • **Ischämischer Schlaganfall**, definiert als: - akute Episode fokal zerebraler, spinaler oder retinärer Dysfunktion, welche durch einen Infarkt von Gewebe des Zentralnervensystems verursacht wird. Eine Hämorrhagie kann die Folge eines ischämischen Schlaganfalls sein. In diesem Fall ist der Schlaganfall ein ischämischer Schlaganfall mit hämorrhagischer Transformation und kein hämorrhagischer Schlaganfall. • **Hämorrhagischer Schlaganfall**, definiert als: - akute Episode fokaler oder global zerebraler oder spinaler Dysfunktion, welche durch eine intraparenchymale intraventrikulare subarachnoide Hämorrhagie verursacht wird. • **Schlaganfälle unbestimmter Ursache,** definiert als**:** - akute Episode fokaler oder globaler neurologischer Dysfunktion, welche durch eine angenommene Schädigung des Gehirns, des Rückenmarks oder der

Studie	Operationalisierung
	retinalen Gefäße als Folge einer Hämorrhagie oder eines Infarktes verursacht wurde, für die aber keine ausreichenden Informationen vorliegen, um sie als ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall zu kategorisieren. Dargestellt werden alle EAC-bestätigten Schlaganfälle, unabhängig von ihrer Klassifikation. Analyse: Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Primäranalyse: Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen). Sensitivitätsanalyse: Vergleich Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo 0,5 mg bzw. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo 1,0 mg.
1: Gemäß der im CSR definierten Kriterien zur Adjudizierung von Ereignissen der Studie SUSTAIN 6.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht tödlicher Schlaganfall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUSTAIN 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Für den Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“ werden nur solche Ereignisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee*, EAC) bestätigt wurden. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *In-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“ ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Nicht tödlicher Schlaganfall (adjudiziert)				
Behandlung	**N**	**n (%)**	**HR[1]** **[95 %-KI]** **[85 %-KI]**	**p-Wert**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid	1.648	27 (1,64)	0,608 [0,377; 0,982] [0,428; 0,864]	**0,0421**
Placebo	1.649	44 (2,67)		
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid 0,5 mg	826	16 (1,94)	0,561 [0,303; 1,036] [0,357; 0,881]	0,0649
Placebo 0,5 mg	824	28 (3,40)		
Semaglutid 1,0 mg	822	11 (1,34)	0,688 [0,319; 1,483] [0,391; 1,210]	0,3402
Placebo 1,0 mg	825	16 (1,94)		
1: Hazard-Ratio und 95 %-KI berechnet mittels Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo) als festem Faktor. *Post-hoc* Analyse				

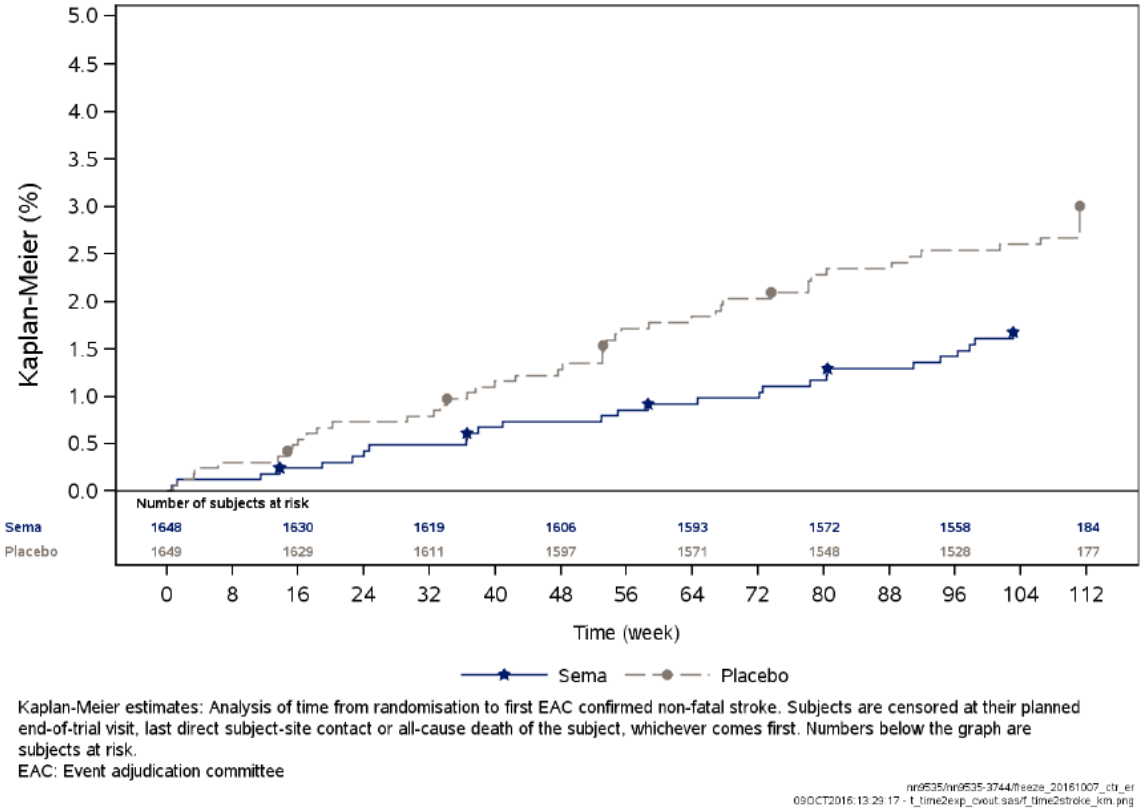
Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 27 Patienten (1,64 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 44 Patienten (2,67 %) unter Placebo + SoC mindestens ein nicht tödlicher Schlaganfall aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,608 [0,377; 0,982]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,0421) zugunsten von Semaglutid + SoC. So war das Risiko für einen nicht tödlichen Schlaganfall mit Semaglutid + SoC-Behandlung um ca. 40 % geringer als unter Placebo + SoC.

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der einzelnen Semaglutid-Dosierungen im Vergleich zu den einzelnen Placebo-Dosierungen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse. Es besteht ein numerischer Unterschied zugunsten von Semaglutid + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC. Dieser Unterschied verfehlt in den Einzeldosierungen aufgrund der geringeren Patientenzahl die statistische Signifikanz zum Signifikanzniveau 0,05 knapp. Bezogen auf da 85 %-KI ergibt sich auch für 0,5 mg Semaglutid ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von

Semaglutid + SoC. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,6837) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).



Kaplan-Meier estimates: Analysis of time from randomisation to first EAC confirmed non-fatal stroke. Subjects are censored at their planned end-of-trial visit, last direct subject-site contact or all-cause death of the subject, whichever comes first. Numbers below the graph are subjects at risk.
EAC: Event adjudication committee

nn9535/nn9535-3744/freeze_20161007_ctr_er
09OCT2016:13:29:17 - t_time2exp_cwout.sas/f_time2stroke_km.png

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfall für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen.

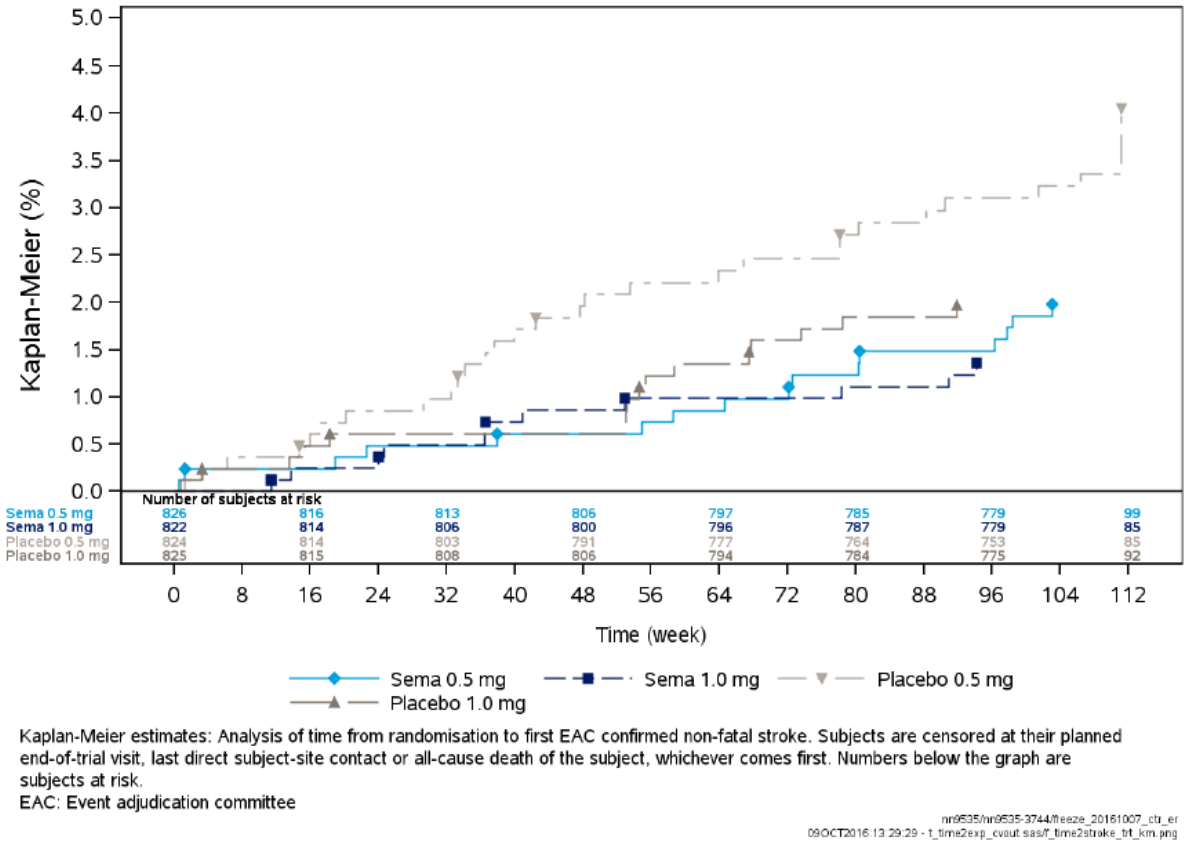


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

Anhand der Kaplan-Meier Analyse zeigt sich ca. ab Woche 16 für das Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC zugunsten von Semaglutid + SoC (siehe Abbildung 4-10 und Abbildung 4-11). Dieses Ergebnis wird auch für die einzelnen Dosisarme bestätigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.3 Nicht tödlicher Myokardinfarkt – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „nicht tödlicher Myokardinfarkt“

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	Erhebungszeitpunkt: Zeit von Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkt. Definition[1]: Der Begriff Myokardinfarkt sollte laut EAC-Kriterien verwendet werden, wenn der Nachweis einer Myokardnekrose vorliegt, der im klinischen Kontext konsistent mit einer Myokard-ischämie ist. Im Allgemeinen bedarf die Diagnose einer Kombination aus: • Nachweis einer Myokardnekrose (entweder Veränderung kardialer Biomarkern oder post-mortem pathologische Befunde) und • unterstützende Information aus der klinischen Präsentation, EKG-Veränderungen oder den Ergebnissen bildgebender Verfahren zur Untersuchung der Myokard- oder Koronararterien. Detaillierte diagnostische Kriterien für klinische Präsentation, Biomarker, EKG-Veränderungen zur Adjudizierung von Myokardinfarkten sind in den Kriterien sind im CSR spezifiziert. Analyse: Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Primäranalyse: Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen). Sensitivitätsanalyse: Vergleich Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo 0,5 mg bzw. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo 1,0 mg.
1: Gemäß der im CSR definierten Kriterien zur Adjudizierung von Ereignissen der Studie SUSTAIN 6.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
SUSTAIN 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Für den Endpunkt „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ werden nur solche Ereignisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee*, EAC) bestätigt wurden. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *In-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

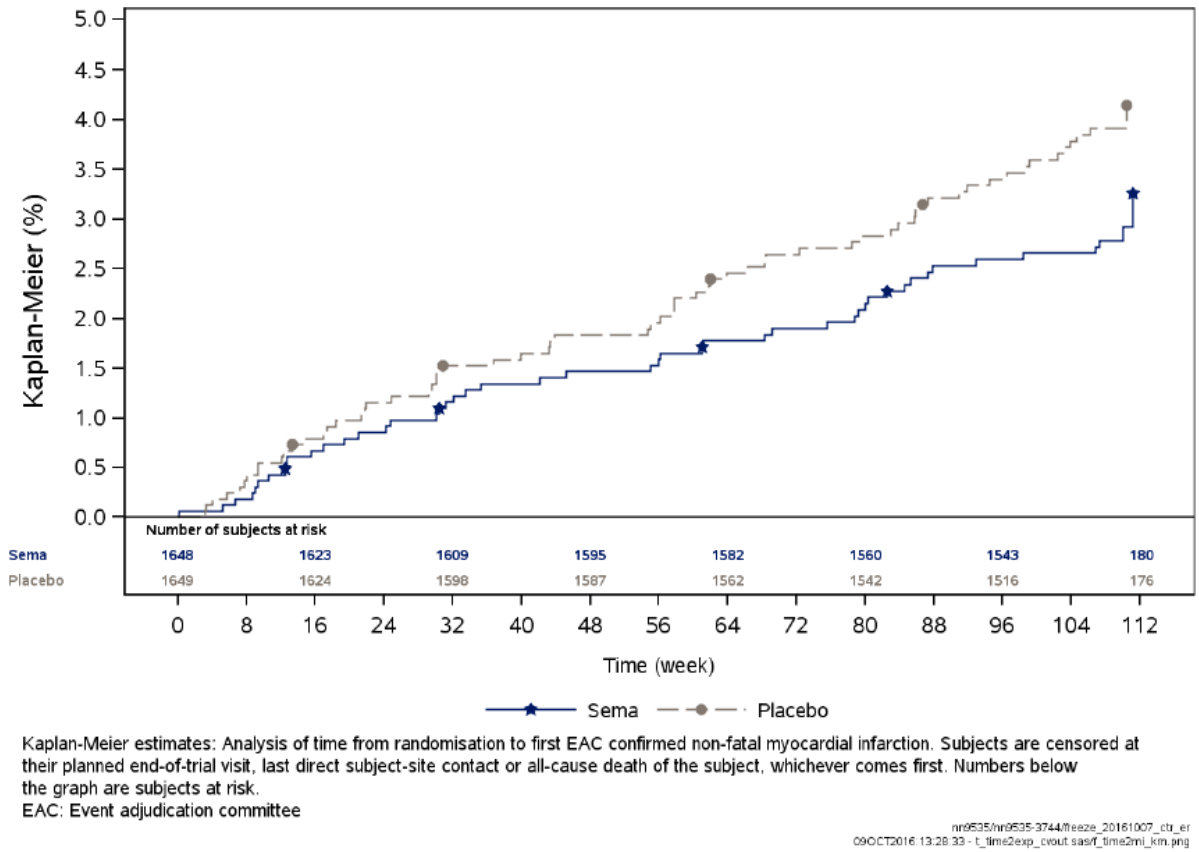
Nicht tödlicher Myokardinfarkt (adjudiziert)				
Behandlung	**N**	**n (%)**	**HR[1] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid	1.648	47 (2,85)	0,729 [0,501; 1,063]	0,1004
Placebo	1.649	64 (3,88)		
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid 0,5 mg	826	26 (3,15)	0,859 [0,508; 1,452]	0,5703
Placebo 0,5 mg	824	30 (3,64)		
Semaglutid 1,0 mg	822	21 (2,55)	0,615 [0,357; 1,059]	0,0796
Placebo 1,0 mg	825	34 (4,12)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. *Post-hoc* Analyse				

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 47 Patienten (2,85 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 64 Patienten (3,88 %) unter Placebo + SoC mindestens ein nicht tödlicher Myokardinfarkt aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,729 [0,501; 1,063] zugunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,1004).

Sensitivitätsanalysen

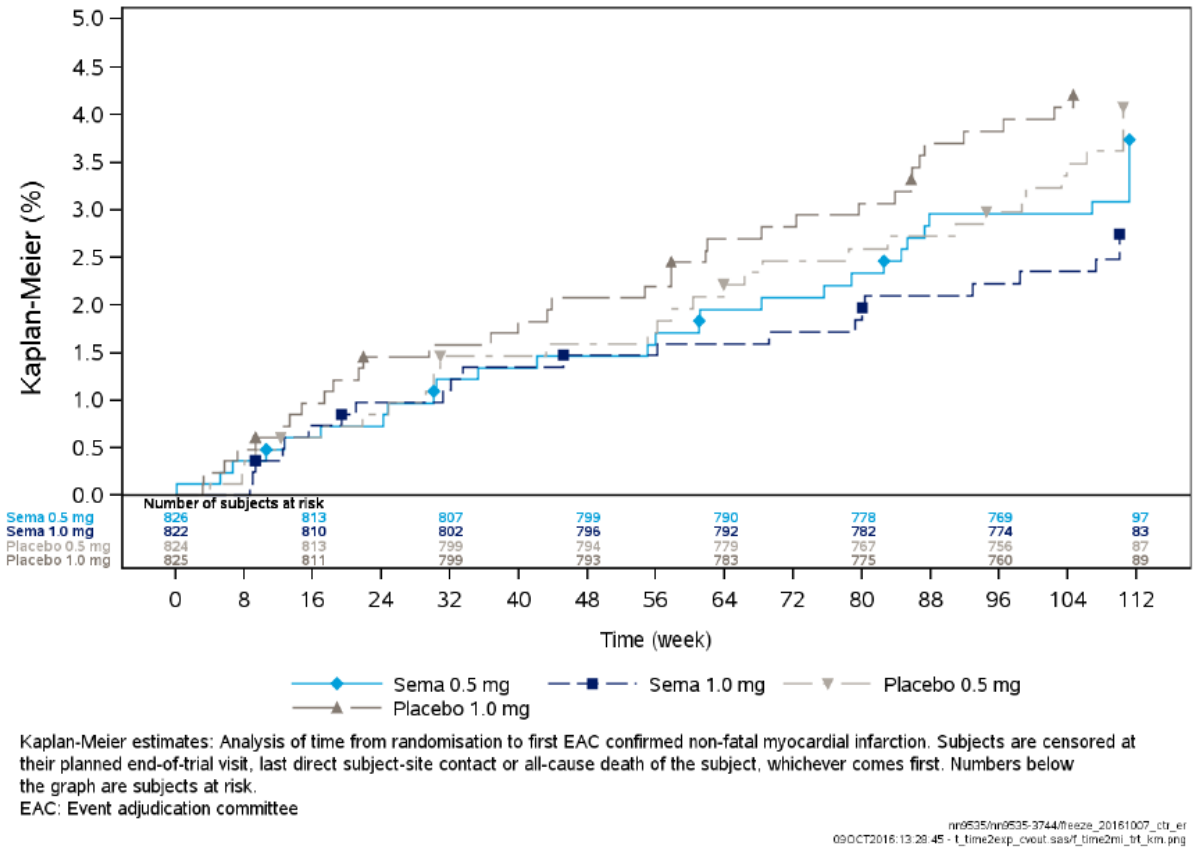
Die Ergebnisse der einzelnen Semaglutid-Dosierungen im Vergleich zu den einzelnen Placebo-Dosierungen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse. Es besteht ein numerischer Unterschied zugunsten von Semaglutid + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC. Ein Dosisunterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,3844) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).



Kaplan-Meier estimates: Analysis of time from randomisation to first EAC confirmed non-fatal myocardial infarction. Subjects are censored at their planned end-of-trial visit, last direct subject-site contact or all-cause death of the subject, whichever comes first. Numbers below the graph are subjects at risk.
EAC: Event adjudication committee

nn9535/nn9535-3744/freeze_20161007_ctr_er
09OCT2016:13:28:33 - t_time2exp_cwout.sas/f_time2mi_km.png

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkt für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)



Kaplan-Meier estimates: Analysis of time from randomisation to first EAC confirmed non-fatal myocardial infarction. Subjects are censored at their planned end-of-trial visit, last direct subject-site contact or all-cause death of the subject, whichever comes first. Numbers below the graph are subjects at risk.
EAC: Event adjudication committee

nn9535/nn9535-3744/freeze_20161007_ctr_er
09OCT2016:13:29:45 - t_time2exp_cvout.sas/f_time2mi_trt_km.png

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkt für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

Anhand der Kaplan-Meier Analyse zeigt sich ab Woche 16 für das Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkts ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Semaglutid + SoC (Abbildung 4-12 und Abbildung 4-13). Dieses Ergebnis wird auch für die einzelnen Dosisarme bestätigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie Placebo + SoC liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.4 Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	Erhebungszeitpunkt: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris. Definition[1]: Damit eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris vom EAC bestätigt wurde, mussten die Kriterien 1 bis 4 zutreffen. 5. Ischämische Beschwerden (Angina oder Symptome, die als äquivalent angesehen werden) mit einer Dauer von ≥ 10 min, die wie folgt auftreten: • in Ruhe *oder* • in einem beschleunigten Muster mit regelmäßigen Episoden auftreten, die mit einer abnehmenden Leistungsfähigkeit einhergehen 6. Ungeplante Hospitalisierung innerhalb von 24 h des Auftretens der letzten Symptome. Hospitalisierung ist definiert als eine stationäre Aufnahme oder ein Besuch einer Notaufnahme, der in einem Krankenhausaufenthalt von mindestens 24 h resultiert. 7. Mindestens einer der folgenden Befunde: • Neue oder sich verschlechternde ST- oder T-Wellenveränderungen im Ruhe-EKG, transiente ST-Hebung (Dauer < 20 min) *oder* • Eindeutiger Nachweis einer induzierbaren Myokardischämie 8. Negative kardiale Biomarker und kein Nachweis eines akuten Myokardinfarkts.

Studie	Operationalisierung
	Analyse: Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Primäranalyse: Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen). Sensitivitätsanalyse: Vergleich Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo 0,5 mg bzw. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo 1,0 mg.
1: Gemäß der im CSR definierten Kriterien zur Adjudizierung von Ereignissen der Studie SUSTAIN 6.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUSTAIN 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ werden nur solche Ereignisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee*, EAC) bestätigt wurden. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *In-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

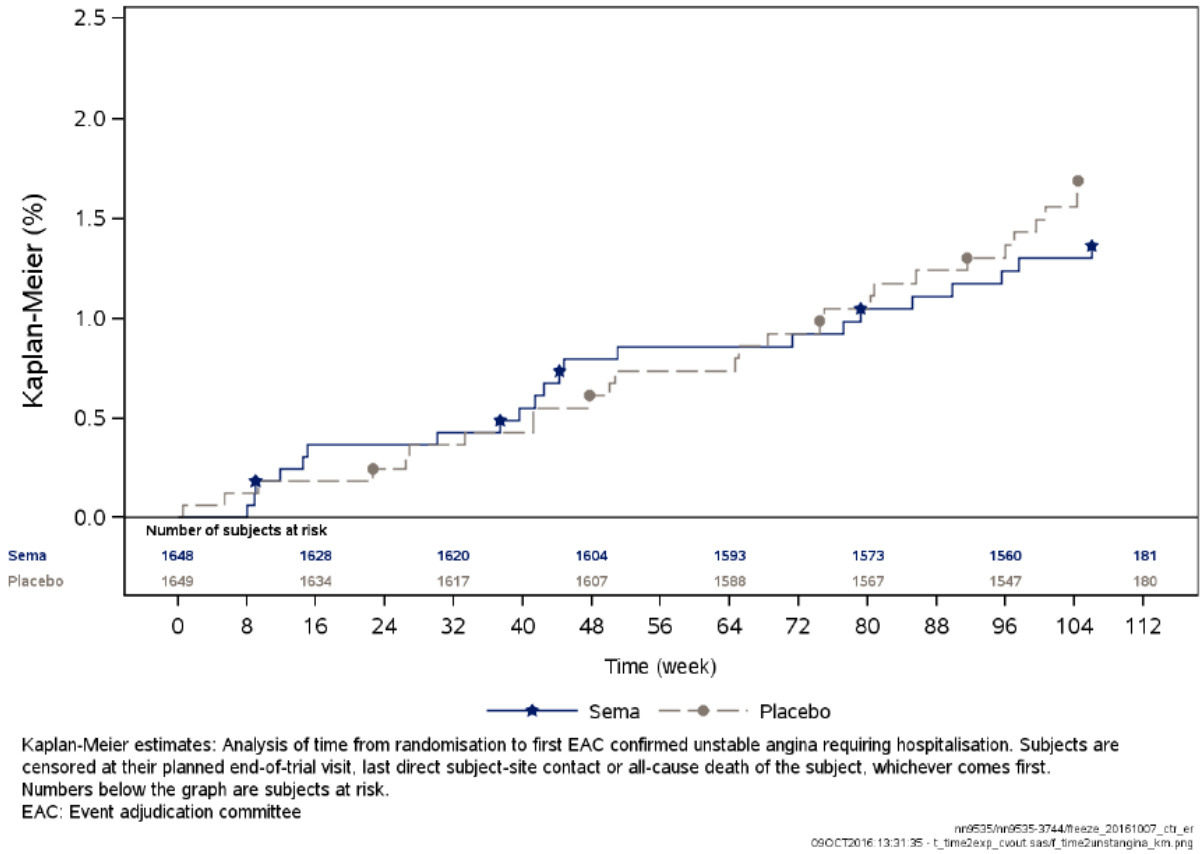
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris (adjudiziert)				
Behandlung	**N**	**n (%)**	**HR[1] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid	1.648	22 (1,33)	0,813 [0,463; 1,427]	0,4699
Placebo	1.649	27 (1,64)		
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid 0,5 mg	826	12 (1,45)	0,743 [0,352; 1,571]	0,4367
Placebo 0,5 mg	824	16 (1,94)		
Semaglutid 1,0 mg	822	10 (1,22)	0,912 [0,387; 2,148]	0,8334
Placebo 1,0 mg	825	11 (1,33)		
1: Hazard-Ratio und 95 %-KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. *Post-hoc* Analyse				

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 22 Patienten (1,33 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 27 Patienten (1,64 %) unter Placebo + SoC mindestens eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,813 [0,463; 1,427] zugunsten von Semaglutid. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,4699).

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der einzelnen Semaglutid-Dosierungen im Vergleich zu den einzelnen Placebo-Dosierungen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse. Es besteht ebenfalls ein numerischer Unterschied im HR zugunsten von Semaglutid + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC, die statistische Signifikanz wird aber nicht erreicht. Ein Dosisunterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,7237) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).



Kaplan-Meier estimates: Analysis of time from randomisation to first EAC confirmed unstable angina requiring hospitalisation. Subjects are censored at their planned end-of-trial visit, last direct subject-site contact or all-cause death of the subject, whichever comes first.
Numbers below the graph are subjects at risk.
EAC: Event adjudication committee

nn9535/nn9535-3744/freeze_20161007_ctr_er
09OCT2016:13:31:35 - t_time2exp_cvout.sas/f_time2unstangina_km.png

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, In-Trial)

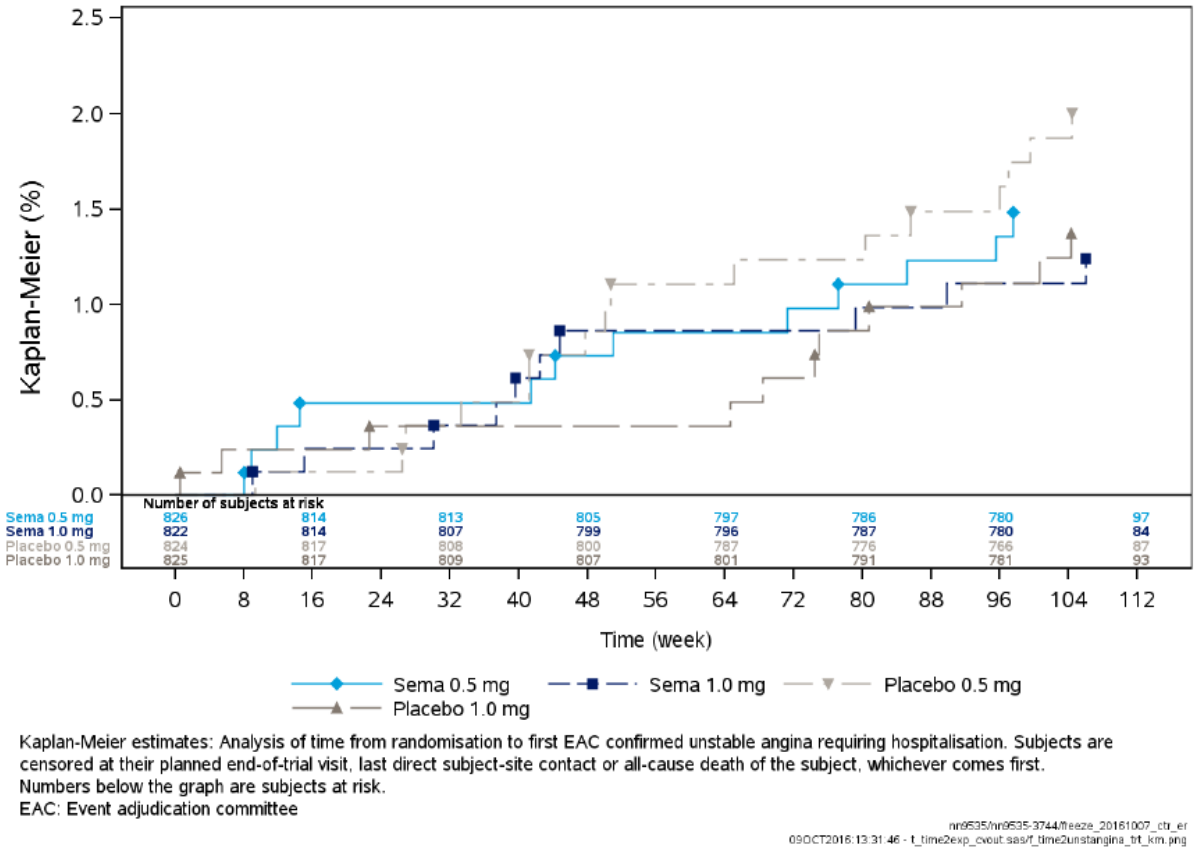


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

Die zum Endpunkt „Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-14 und Abbildung 4-15). Weder für die Hauptanalyse noch die einzelnen Dosisarme zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid + SoC im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie Placebo + SoC liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.5 Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	Erhebungszeitpunkt: Zeit von Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Definition[1]: Damit eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz vom EAC bestätigt wurde, mussten alle der Kriterien 1 bis 5 zutreffen: 1. Aufnahme in ein Krankenhaus aufgrund von Herzinsuffizienz als Primärdiagnose 2. Krankenhausaufenthalt von mindestens 24 h 3. Der Patient präsentiert sich mit neuen oder sich verschlechternden Symptomen einer Herzinsuffizienz, die mindestens eines der folgenden Symptome beinhalten: • Dyspnoe (Ruhedyspnoe, Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe) • Verminderte Belastungstoleranz • Fatigue • Andere Symptome einer verschlechterten Durchblutung des Endorgans oder Volumenüberlastung 4. Objektiver Beleg einer neuen oder sich verschlechternden Herzinsuffizienz[2] 5. Beginn oder Intensivierung einer spezifischen Therapie der Herzinsuffizienz, einschließlich mindestens einer der folgenden Therapieoptionen: • Intensivierung einer oralen diuretischen Therapie

Studie	Operationalisierung
	• Intravenöse diuretische, inotrope oder vasodilatorische Therapie • Mechanische oder chirurgische Intervention, einschließlich: - Mechanische Kreislaufunterstützung (z.B. intraaortale Ballonpumpe, kreislaufunterstützendes System) - Mechanischer Flüssigkeitsentzug (z.B. Ultrafiltration, Hämofiltration oder Dialyse) <u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Primäranalyse: Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen) Sensitivitätsanalyse: Vergleich Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo 0,5 mg bzw. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo 1,0 mg
1: Gemäß der im CSR definierten Kriterien zur Adjudizierung von Ereignissen der Studie SUSTAIN 6. 2: Detaillierte Kriterien sind im CSR spezifiziert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUSTAIN 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ werden nur solche Ereignisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee*, EAC) bestätigt wurden. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *In-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hin-

weise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (adjudiziert)				
Behandlung	**N**	**n (%)**	**HR[1] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid	1.648	59 (3,58)	1,094 [0,756; 1,583]	0,6329
Placebo	1.649	54 (3,27)		
Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid 0,5 mg	826	37 (4,48)	1,276 [0,785; 2,074]	0,3261
Placebo 0,5 mg	824	29 (3,52)		
Semaglutid 1,0 mg	822	22 (2,68)	0,880 [0,496; 1,560]	0,6607
Placebo 1,0 mg	825	25 (3,03)		
1: Hazard-Ratio und 95 %-KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
Post-hoc Analyse				

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 59 Patienten (3,58 %) mit Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 54 Patienten (3,27 %) mit Placebo + SoC mindestens eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 1,094 [0,756; 1,583]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,6329).

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der einzelnen Semaglutid-Dosierungen im Vergleich zu den einzelnen Placebo-Dosierungen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse; es liegt kein Behandlungsunterschied vor. Es ist außerdem kein Dosisunterschied zu erkennen. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,3394) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

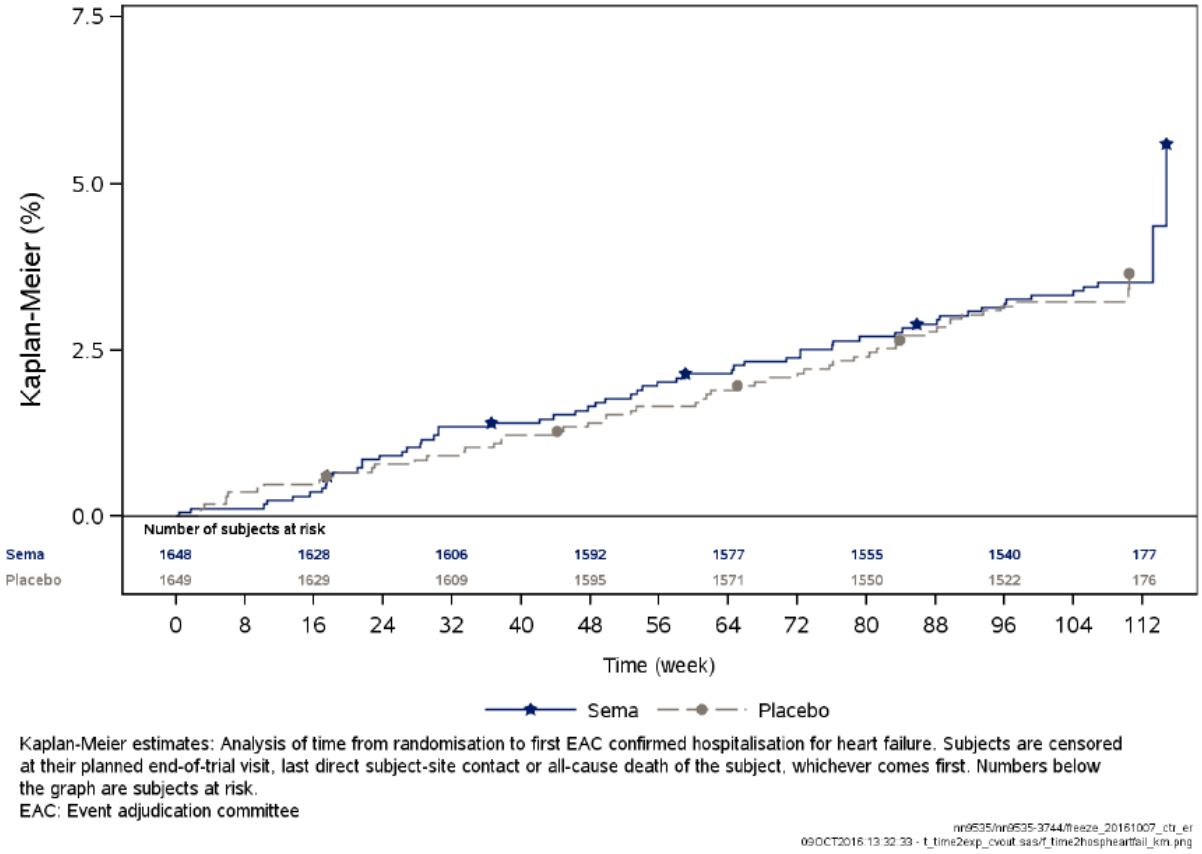
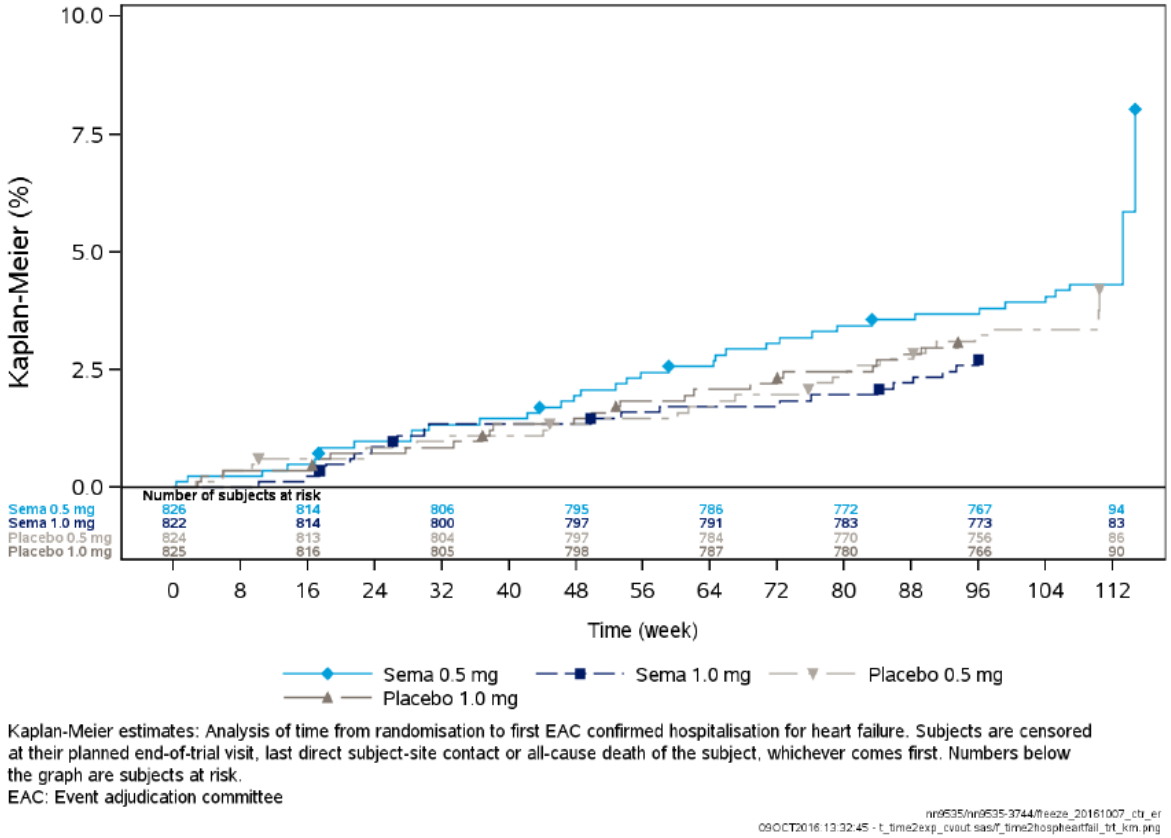


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)



Kaplan-Meier estimates: Analysis of time from randomisation to first EAC confirmed hospitalisation for heart failure. Subjects are censored at their planned end-of-trial visit, last direct subject-site contact or all-cause death of the subject, whichever comes first. Numbers below the graph are subjects at risk.
EAC: Event adjudication committee

nn9535/nn9535-3744/freeze_20161007_ctr_er
09OCT2016:13:32:45 - t_time2exp_cvout.sas/f_time2hospheartfail_trt_km.png

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

Die zum Endpunkt „Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-16 und Abbildung 4-17). Dieses Ergebnis wird auch für die einzelnen Dosisarme bestätigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.6 Koronare Revaskularisierung– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „koronare Revaskularisierung“

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	Erhebungszeitpunkt: Zeit von Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten koronaren Revaskularisierung. Definition[1]: Eine koronare Revaskularisierung ist eine perkutane koronare Intervention (PCI) oder ein offener chirurgischer Eingriff, der dazu dient, die Durchblutung des Myokards zu verbessern. PCI war definiert als das Einsetzen eines angioplastischen Führungsdrahts, Ballons oder einer anderen Vorrichtung (z.B. Stent, Atherektomie-Katheter, Brachytherapie-Vorrichtung oder Thrombektomie-Katheter) in eine native Koronararterie oder koronares Arterienbypass-Transplantat zur mechanischen koronaren Revaskularisierung. Der Gebrauch von intravaskulärem Ultraschall, fraktioneller Flussreserve (FFR) oder das Einführen eines Führungsdrahtes zur Feststellung der Schwere einer koronaren Läsion wurde nicht als PCI gewertet. Analyse: Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Primäranalyse: Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen) Sensitivitätsanalyse: Vergleich Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo 0,5 mg bzw. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo 1,0 mg
1: Gemäß der im CSR definierten Kriterien zur Adjudizierung von Ereignissen der Studie SUSTAIN 6.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „koronare Revaskularisierung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
SUSTAIN 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Für den Endpunkt „koronare Revaskularisierung“ werden nur solche Ereignisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee*, EAC) bestätigt wurden. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *In-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „koronare Revaskularisierung“ ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „koronare Revaskularisierung" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten EAC-bestätigten koronaren Revaskularisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Koronare Revaskularisierung (adjudiziert)				
Behandlung	**N**	**n (%)**	**HR[1]** **[95 %-KI]** **[85 %-KI]**	**p-Wert**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid	1.648	70 (4,25)	0,678 [0,500; 0,919] [0,524; 0,848]	**0,0122**
Placebo	1.649	103 (6,25)		
Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid 0,5 mg	826	39 (4,72)	0,709 [0,470; 1,068] [0,524; 0,958]	0,0999
Placebo 0,5 mg	824	55 (6,67)		
Semaglutid 1,0 mg	822	31 (3,77)	0,644 [0,410; 1,011] [0,462; 0,897]	0,0559
Placebo 1,0 mg	825	48 (5,82)		
1: Hazard-Ratio und 95 %-KI bzw. 85 %-KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. *Post-hoc* Analyse				

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 70 Patienten (4,25 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 103 Patienten (6,25 %) unter Placebo + SoC mindestens eine koronare Revaskularisierung vorgenommen worden. Dies entspricht einem HR von 0,678 [0,500; 0,919]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,0122) zugunsten von Semaglutid + SoC. So war das Risiko für eine koronare Revaskularisierung mit Semaglutid + SoC-Behandlung 33 % geringer als unter Placebo + SoC.

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der einzelnen Semaglutid-Dosierungen im Vergleich zu den einzelnen Placebo-Dosierungen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse. Es besteht ein Behandlungsunterschied zugunsten von Semaglutid + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC. Dieser Unterschied verfehlt in den Einzeldosierungen aufgrund der geringeren Patientenzahl die statistische Signifikanz zum Signifikanzniveau 0,05 knapp. Bezogen auf das 85 %-KI ergibt sich jedoch für beide Einzeldosierungen jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Semaglutid + SoC (HR [85 %-KI: 0,709 [0,524; 0,958] bzw. 0,644 [0,462; 0,897]). Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,7572) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

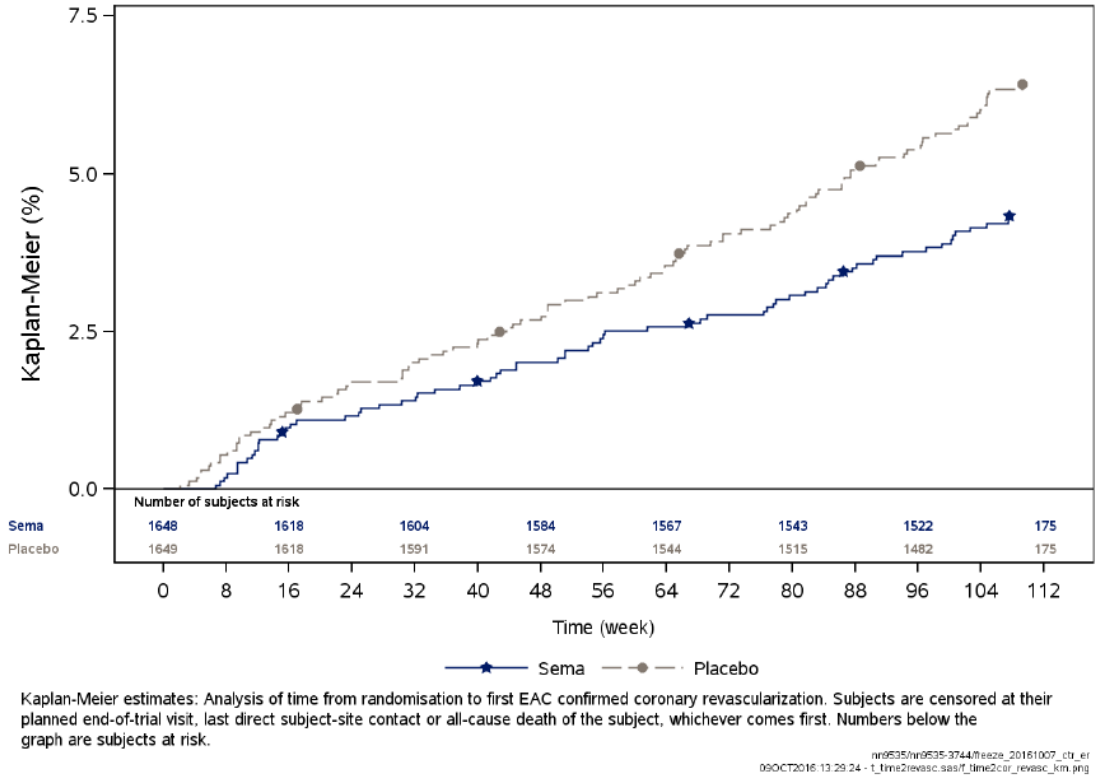


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten koronaren Revaskularisierung für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

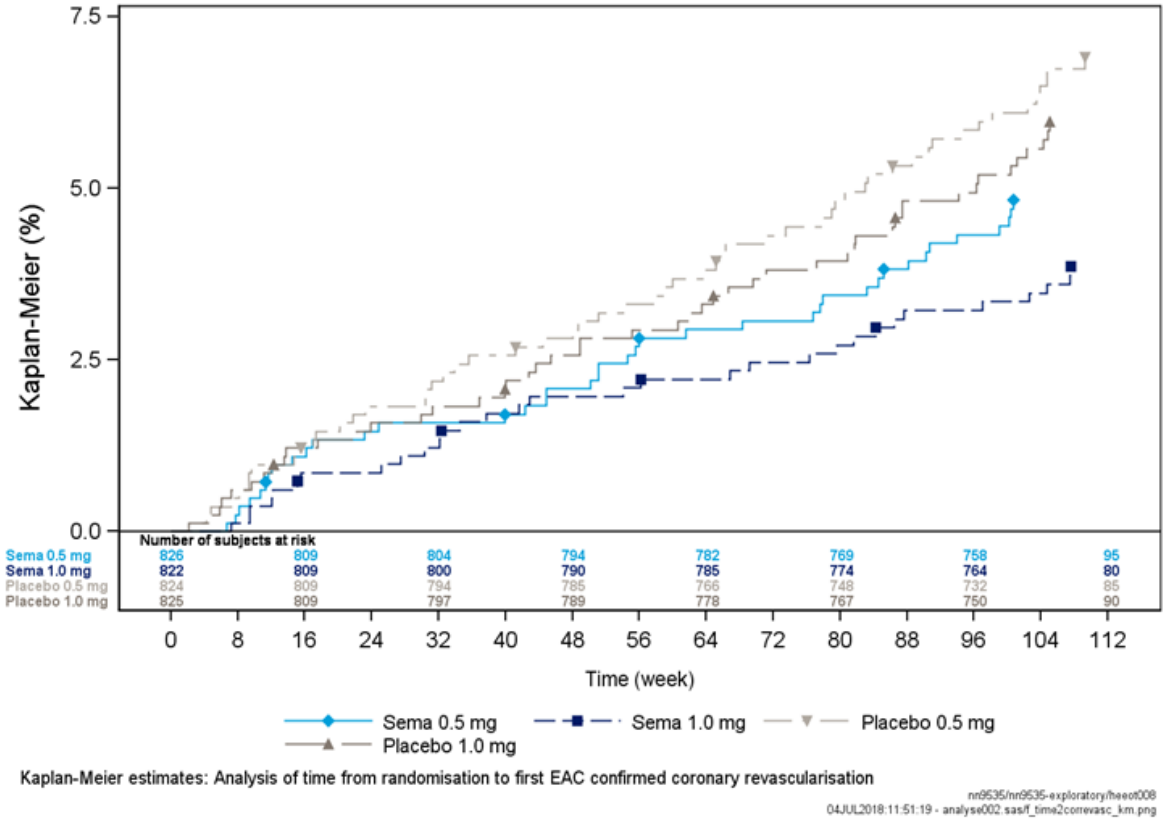


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten koronaren Revaskularisierung für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

Anhand der Kaplan-Meier Analyse zeigt sich ca. ab Woche 16 für das Auftreten der ersten EAC-bestätigten koronaren Revaskularisierung ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC zugunsten von Semaglutid + SoC (siehe Abbildung 4-18 und Abbildung 4-19). Dieses Ergebnis wird auch für die einzelnen Dosisarme bestätigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.7 Transiente ischämische Attacke – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Transiente ischämische Attacke“

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	Erhebungszeitpunkt: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transienten ischämischen Attacke. Definition[1]: Eine transiente ischämische Attacke (TIA) ist definiert als eine vorübergehende fokale neurologische Dysfunktion von < 24 h Dauer, welche durch eine Gefäßschädigung des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina verursacht wird, ohne Nachweis eines akuten Infarktes mittels Bildgebungsverfahren. Analyse: Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Primäranalyse: Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen). Sensitivitätsanalyse: Vergleich Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo 0,5 mg bzw. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo 1,0 mg.
1: Gemäß der im CSR definierten Kriterien zur Adjudizierung von Ereignissen der Studie SUSTAIN 6.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „transiente ischämische Attacke“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
SUSTAIN 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Für den Endpunkt „transiente ischämische Attacke“ werden nur solche Ereignisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee*, EAC) bestätigt wurden. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *In-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „transiente ischämische Attacke“ ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Transiente ischämische Attacke" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transienten ischämischen Attacke aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Transiente ischämische Attacke (adjudiziert)				
Behandlung	**N**	**n (%)**	**HR[1] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid	1.648	10 (0,61)	0,769 [0,337; 1,753]	0,5320
Placebo	1.649	13 (0,79)		
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid 0,5 mg	826	5 (0,61)	0,711 [0,226; 2,241]	0,5607
Placebo 0,5 mg	824	7 (0,85)		
Semaglutid 1,0 mg	822	5 (0,61)	0,836 [0,255; 2,740]	0,7678
Placebo 1,0 mg	825	6 (0,73)		
1: Hazard-Ratio und 95 %-KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
Post-hoc Analyse				

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 10 Patienten (0,61 %) mit Semaglutid + SoC -Behandlung und bei 13 Patienten (0,79 %) mit Placebo + SoC mindestens eine transiente ischämische Attacke aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,769 [0,337; 1,753] zugunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,5320).

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der einzelnen Semaglutid-Dosierungen vs. der einzelnen Placebo-Dosierungen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse; es liegt kein Behandlungsunterschied vor. Es ist außerdem kein Dosisunterschied zu erkennen. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,8480) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

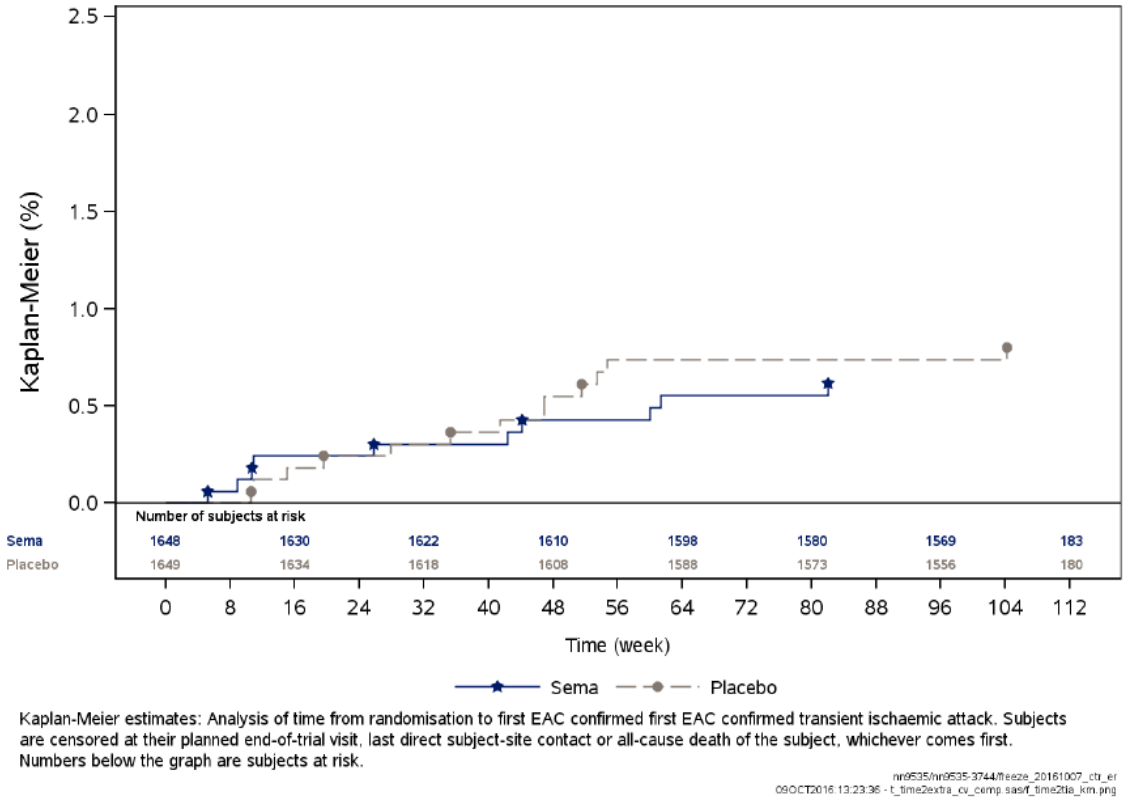


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten transienten ischämischen Attacke für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

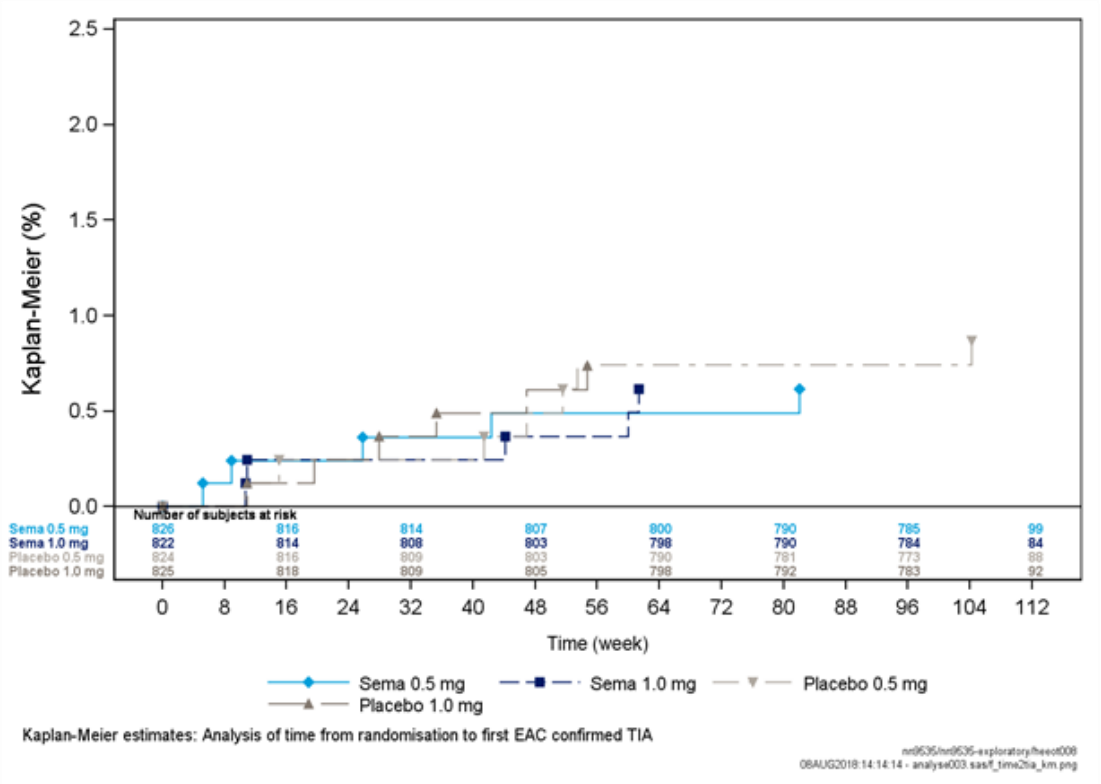


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten transienten ischämischen Attacke für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*).

Die zum Endpunkt „Auftreten der ersten EAC-bestätigten transienten ischämischen Attacke“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-20 und Abbildung 4-21). Weder für die Hauptanalyse noch die einzelnen Dosisarme zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.8 Neue oder sich verschlechternde Nephropathie – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	Erhebungszeitpunkt: Zeit von Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten, neu auftretenden oder sich verschlechternden Nephropathie. Definition[1]: Neue oder sich verschlechternde Nephropathie war definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: • Neu auftretende, persistente Makroalbuminurie (> 300 mg in 24 h-Sammelurin oder > 300 mg / g Kreatinin in einer Stichprobe) • Andauernde Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und Kreatinin-Clearance (MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) ≤ 45 mL/min/1,73 m^2) oder • Kontinuierliche Nierenersatztherapie (ohne akute reversible Ursache) oder • Tod durch akutes Nierenversagen. Analyse: Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. **Primäranalyse:** Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen). **Sensitivitätsanalyse:** Vergleich Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo 0,5 mg bzw. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo 1,0 mg.
1: Gemäß der im CSR definierten Kriterien zur Adjudizierung von Ereignissen der Studie SUSTAIN 6.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
SUSTAIN 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Für den Endpunkt „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ werden nur solche Ereignisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee*, EAC) bestätigt wurden. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *In-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „neue oder sich verschlechternde Nephropathie" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Nephropathie (adjudiziert)				
Behandlung	**N**	**n (%)**	**HR[1] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid	1.648	62 (3,76)	0,609 [0,444; 0,837]	**0,0022**
Placebo	1.649	100 (6,06)		
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid 0,5 mg	826	37 (4,48)	0,658	**0,0488**
Placebo 0,5 mg	824	55 (6,67)		
Semaglutid 1,0 mg	822	25 (3,04)	0,549 [0,337; 0,895]	**0,0162**
Placebo 1,0 mg	825	45 (5,45)		

1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 62 Patienten (3,76 %) unter Behandlung mit Semaglutid + SoC im Vergleich zu 100 Patienten (6,06 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC mindestens eine neue oder sich verschlechternde Nephropathie aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,609 [0,444; 0,837] zugunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,0022). So ist das Risiko eine neue oder sich verschlechternde Nephropathie zu erleiden bei Behandlung mit Semaglutid + SoC um 40 % geringer als bei Behandlung mit Placebo + SoC.

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der einzelnen Semaglutid-Dosierungen im Vergleich zu den einzelnen Placebo-Dosierungen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Semaglutid + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC. So beträgt das HR im 0,5 mg-Behandlungsarm 0,658 [0,434; 0,998] (p = 0,0488) und im 1,0 mg-Arm 0,549 [0,337; 0,895] (p = 0,0162), was einer Risikoreduktion von 34 % bzw. 45 % entspricht. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,5788) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

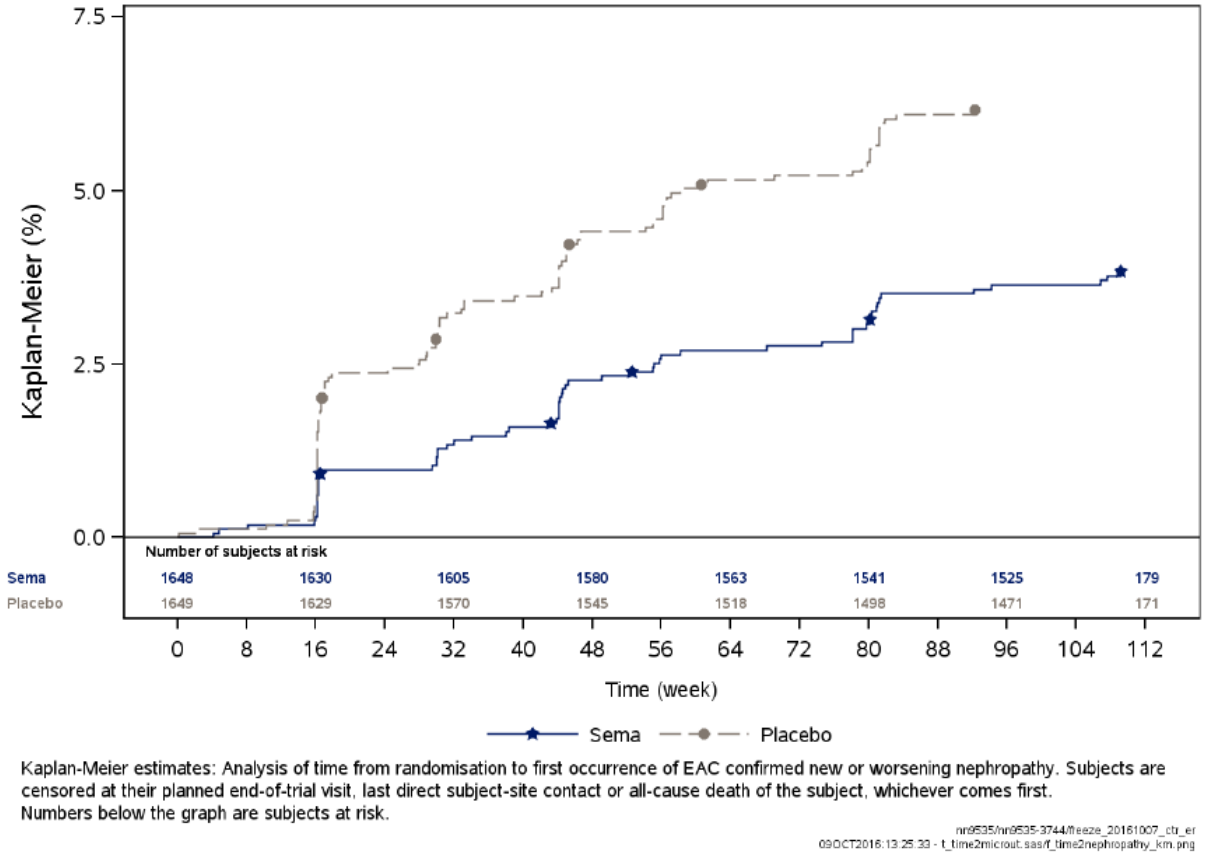


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

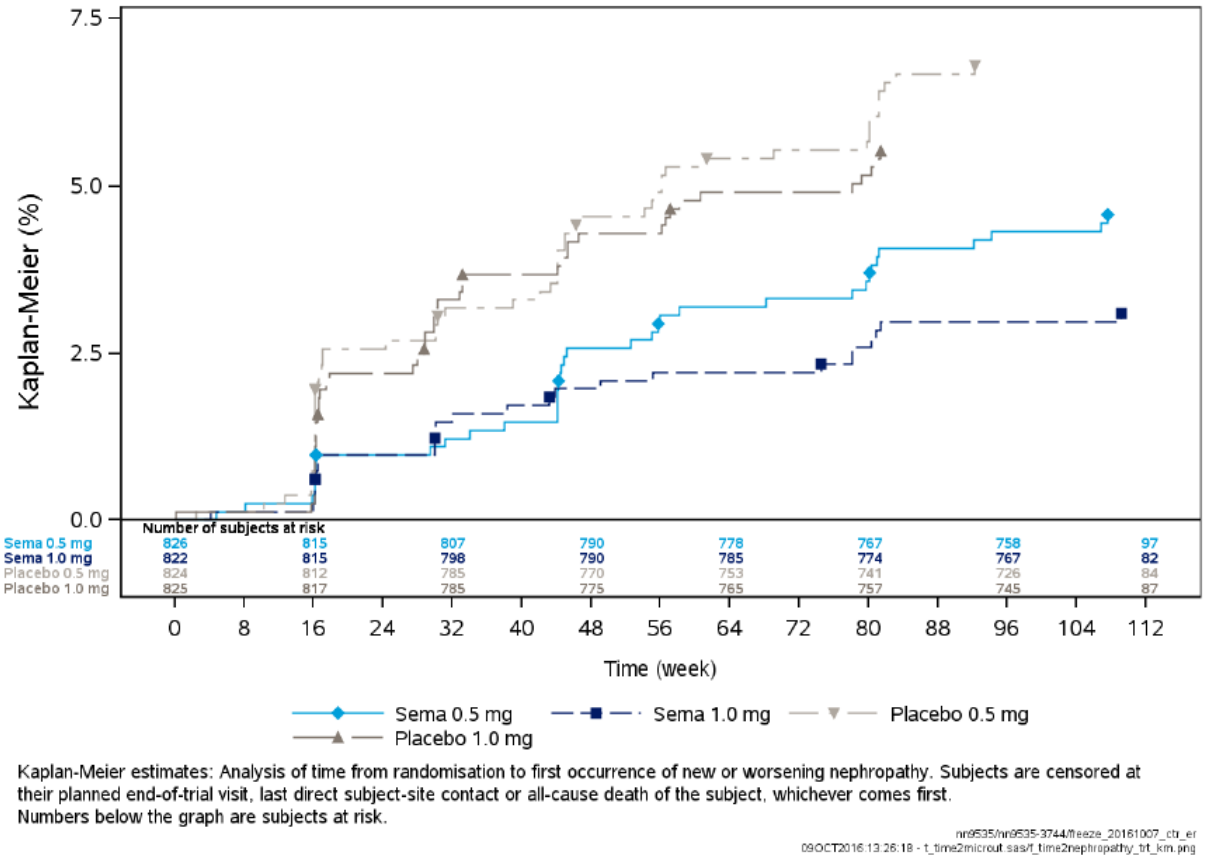


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

Anhand der Kaplan-Meier Analyse zeigt sich ca. ab Woche 16 für das Auftreten der ersten EAC-bestätigten Nephropathie ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo zugunsten von Semaglutid + SoC (siehe Abbildung 4-22 und Abbildung 4-23). Dieses Ergebnis wird auch für die einzelnen Dosisarme bestätigt.

Analyse der einzelnen Zielereignisse

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die einzelnen Zielereignisse des Endpunkts „Nephropathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Nephropathie (adjudiziert) nach Zielereignissen				
Behandlung	**N**	**n (%)**	**HR[1] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)				
Makroalbuminurie (> 300 mg/g/24h)				
Semaglutid	1.648	44 (2,67)	0,54 [0,37; 0,77]	**0,0008**
Placebo	1.649	81 (4,91)		
Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und MDRD ≤ 45 mL/min/1,73 m²				
Semaglutid	1.648	18 (1,09)	1,28 [0,64; 2,58]	0,4843
Placebo	1.649	14 (0,85)		
Kontinuierliche Nierenersatztherapie				
Semaglutid	1.648	11 (0,67)	0,91 [0,40; 2,07]	0,8266
Placebo	1.649	12 (0,73)		
Tod durch akutes Nierenversagen				
Semaglutid	1.648	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Placebo	1.649	0 (0,0)		

1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.

Post-hoc Analyse

Die Analyse der einzelnen Zielereignisse des Endpunktes „Nephropathie“ zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Semaglutid + SoC (HR: 0,54 [0,37 0,77], p = 0,0008) für das Auftreten einer Makroalbuminurie. Für die Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und für die kontinuierliche Nierenersatztherapie zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Kein Patient verstarb während der Studie an akutem Nierenversagen.

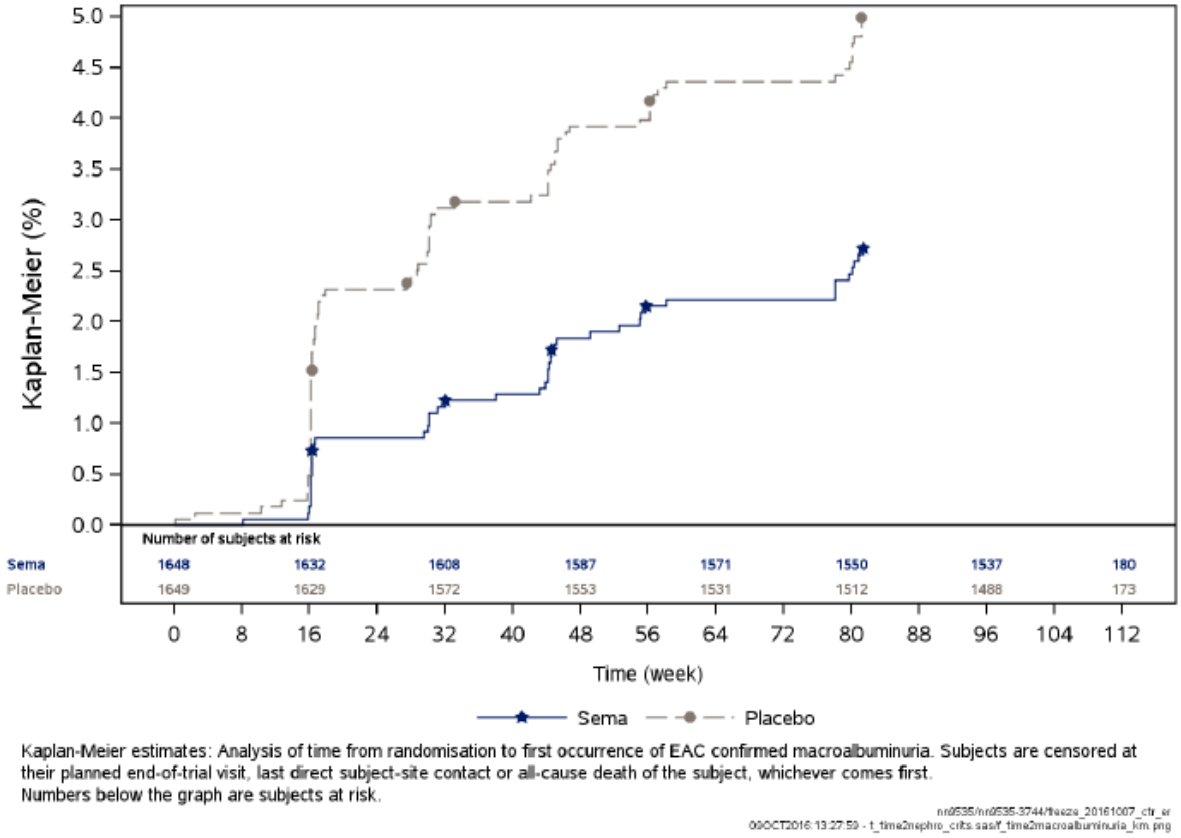


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Makroalbuminurie für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

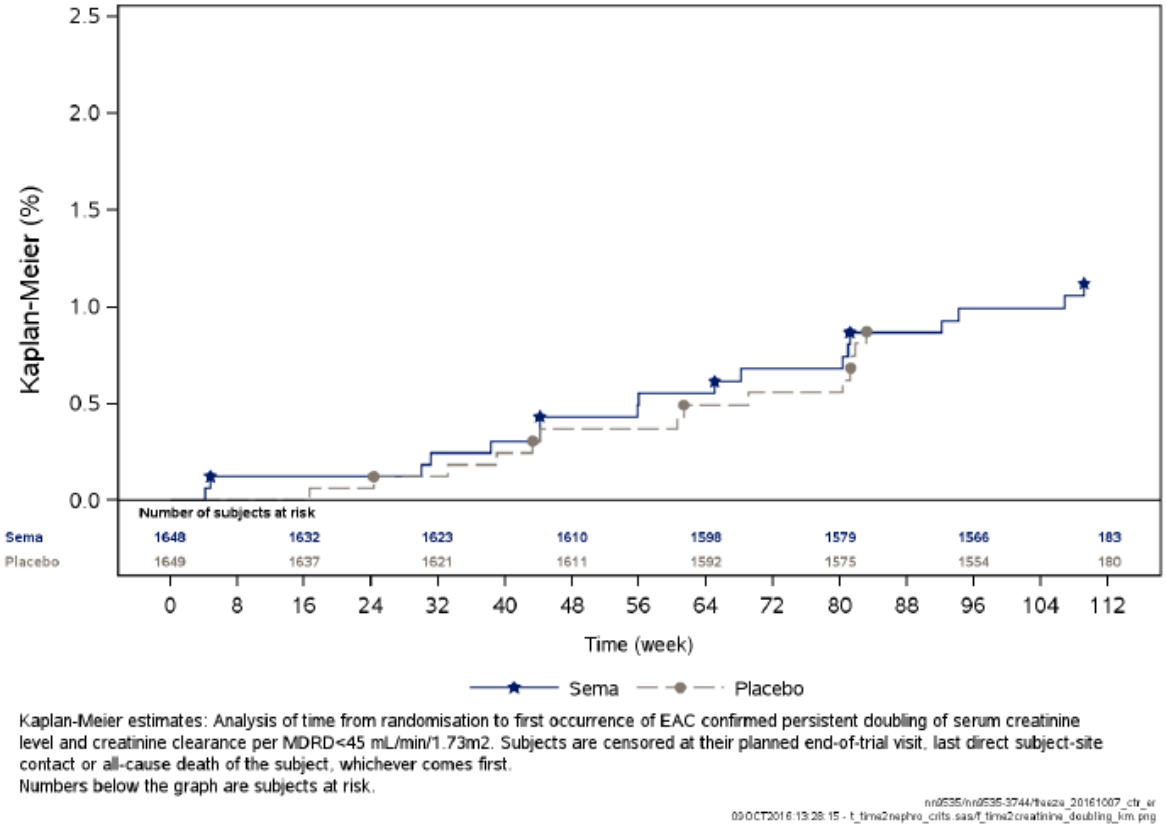


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und MDRD ≤ 45 mL/min/1,73 m^2 für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

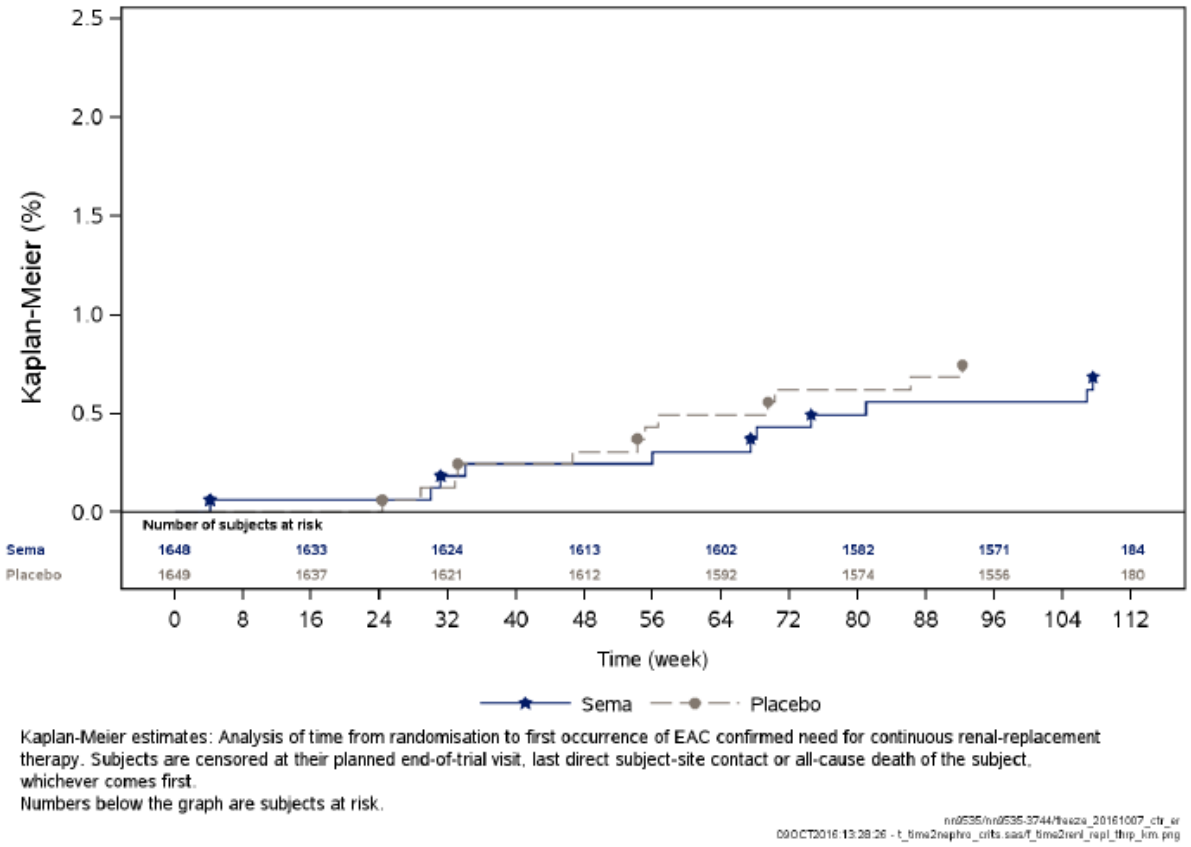


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten kontinuierlichen Nierenersatztherapie für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

Anhand der Kaplan-Meier-Kurve zeigt sich ca. ab Woche 16 für das Auftreten der ersten EAC-bestätigten Makroalbuminurie ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC zugunsten von Semaglutid + SoC (siehe Abbildung 4-24).

Die zu den Endpunkten „Auftreten der ersten EAC-bestätigten Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und MDRD $\leq$ 45 mL/min/1,73 m^2“ und „Auftreten der ersten kontinuierliche Nierenersatztherapie“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-25 und Abbildung 4-26).

Kein Patient verstarb während der Studie an akutem Nierenversagen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.9 Komplikationen bei diabetischer Retinopathie – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	Erhebungszeitpunkt: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie. Definition[1]: Das Auftreten der ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie war definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: • Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation oder • Glaskörperblutung oder • Behandlung mit intravitrealen Agenzien oder • Diabetes-bedingte Erblindung (definiert als visuelle Aktivität nach Snellen-Skala ≤ 20/200 [6/60]) oder Gesichtsfeld < 20° im besseren Auge und mit bestmöglicher Korrektur) Analyse: Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und des *In-Trial*-Beobachtungszeitraums. Primäranalyse: Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen). Sensitivitätsanalyse: Vergleich Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo 0,5 mg bzw. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo 1,0 mg.
1: Gemäß der im CSR definierten Kriterien zur Adjudizierung von Ereignissen der Studie SUSTAIN 6.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
SUSTAIN 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Für den Endpunkt „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ werden nur solche Ereignisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee*, EAC) bestätigt wurden. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *In-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Komplikation diabetischer Retinopathie (adjudiziert)				
Behandlung	**N**	**n (%)**	**HR[1]** **[95 %-KI]** **[85 %-KI]**	**p-Wert**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid	1.648	50 (3,03)	1,733 [1,097; 2,739] [1,238; 2,425]	**0,0184**
Placebo	1.649	29 (1,76)		
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)				
Semaglutid 0,5 mg	826	25 (3,03)	1,781 [0,926; 3,426] [1,102; 2,880]	0,0838
Placebo 0,5 mg	824	14 (1,70)		
Semaglutid 1,0 mg	822	25 (3,04)	1,689 [0,890; 3,203] [1,055; 2,703]	0,1087
Placebo 1,0 mg	825	15 (1,82)		
1: Hazard-Ratio und 95 %-KI berechnet mittels Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. *Post-hoc* Analyse				

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 50 Patienten (3,03 %) mit Semaglutid + SoC-Behandlung und 29 Patienten (1,76 %) mit Placebo + SoC mindestens eine Komplikation diabetischer Retinopathie aufgetreten. Dies entspricht einem HR [95 % KI] von 1,733 [1,097; 2,739] zuungunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,0184).

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der einzelnen Semaglutid-Dosierungen vs. der einzelnen Placebo-Dosierungen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse. Es besteht ein numerischer Unterschied zuungunsten von Semaglutid + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC. Dieser Unterschied erreichte für die Einzeldosierungen bezogen auf das 95 %-KI die statistische Signifikanz nicht. Bezogen auf das 85 %-KI zeigte sich für beide Einzeldosierungen jeweils ein statistisch signifikannter Unterschied zuungunsten von Semaglutid + SoC. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,9099) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

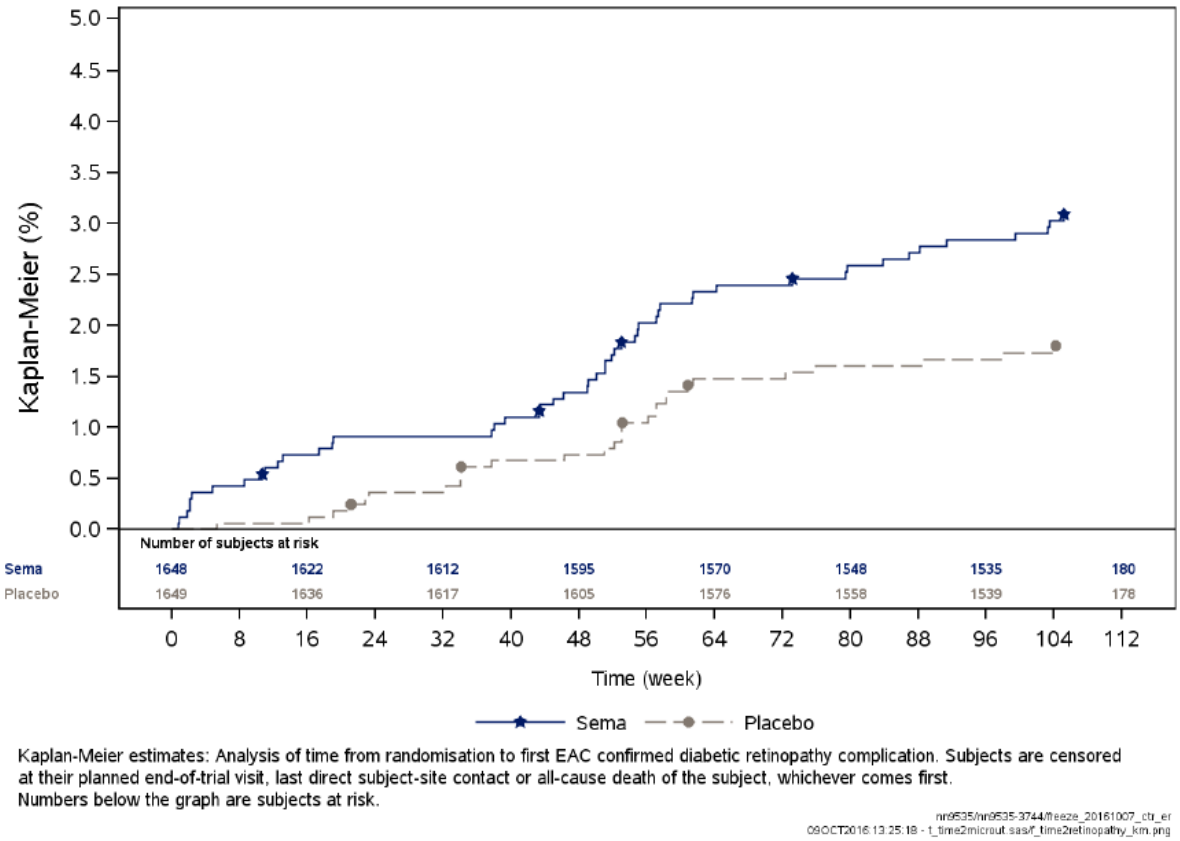


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie (FAS, *In-Trial*)

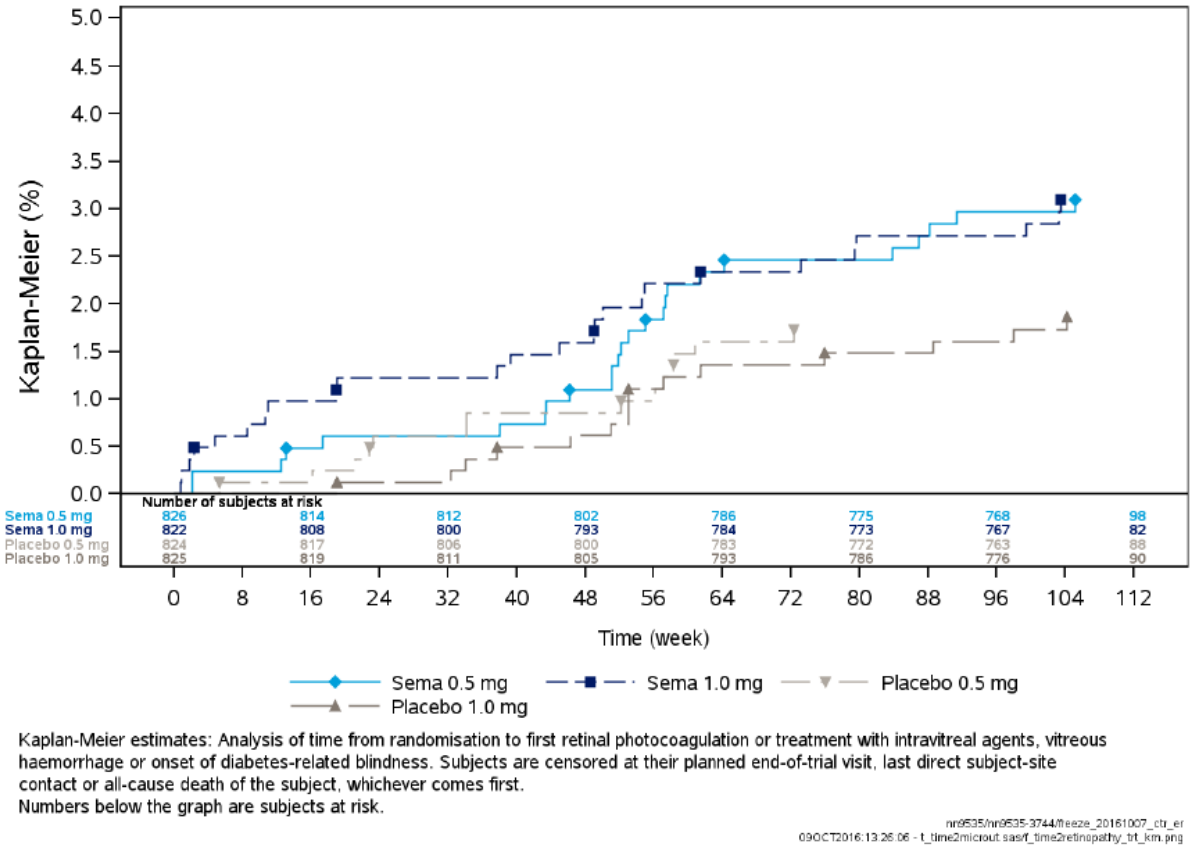


Abbildung 4-28: Sensitivitätsanalyse – Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

Anhand der Kaplan-Meier-Analyse zeigt sich ab Studienbeginn für das Auftreten der ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC zuungunsten von Semaglutid. Dieses Ergebnis wird auch für die einzelnen Dosisarme bestätigt (siehe Abbildung 4-27 und Abbildung 4-28).

Das Auftreten diabetischer Retinopathie wurde in SUSTAIN 6 explizit untersucht. Hierbei wurden die Einzelereignisse „Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation“ oder „Glaskörperblutung“ oder „Behandlung mit intravitrealen Agenzien“ oder „Diabetes-bedingte Erblindung“ erhoben. Eine Retinopathie ist bei früher Diagnose in der Regel behandelbar und insgesamt trat nur eine sehr geringe Anzahl Diabetes-bedingter Erblindungen auf. In der folgenden Tabelle 4-53 ist das Auftreten der Einzelkomponenten des Endpunkts dargestellt.

Analyse der einzelnen Zielkomponenten

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die einzelnen Zielkomponenten des Endpunkts „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Komplikationen diabetischer Retinopathie (adjudiziert) nach Zielereignissen				
Behandlung	**N**	**n (%)**	**HR[1] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)				
Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation				
Semaglutid	1.648	38 (2,31)	1,91 [1,11; 3,28]	**0,0193**
Placebo	1.649	20 (1,21)		
Glaskörperblutung				
Semaglutid	1.648	16 (0,97)	2,29 [0,94; 5,57]	0,0673
Placebo	1.649	7 (0,42)		
Behandlung mit intravitrealen Agenzien				
Semaglutid	1.648	16 (0,97)	1,23 [0,59; 2,56]	0,5793
Placebo	1.649	13 (0,79)		
Diabetes-bedingte Erblindung				
Semaglutid	1.648	5 (0,30)	5,01 [0,59; 42,88]	0,1413
Placebo	1.649	1 (0,06)		

1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.

2: Definiert als visuelle Aktivität nach Snellen-Skala ≤ 20/200 [6/60]) oder Gesichtsfeld < 20° im besseren Auge und mit bestmöglicher Korrektur

Post-hoc Analyse

Die Analyse der einzelnen Zielereignisse des Endpunktes „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ zeigt, dass der signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wahrscheinlich hauptsächlich auf den Ereignissen „Notwendigkeit einer Photokoagulation“ und „Glaskörperblutung“ beruht, wobei nur bei ersterem eine statistische Signifikanz erreicht wurde. Dennoch zeigte Semaglutid in allen Einzelkomponenten eine numerische Unterlegenheit gegenüber Placebo. Insgesamt wurde nur eine sehr geringe Anzahl Diabetes-bedingter Erblindungen beobachtet.

Diabetes-bedingte Erblindung gemäß EAC-Kriterien trat unter Behandlung mit Semaglutid + SoC bei fünf Patienten (0,3 %) und bei Therapie mit Placebo + SoC bei einem Patienten (0,1 %) auf [64]. Eine Diabetes-bedingte Erblindung war dabei 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. Für die sechs während der Studie erblindeten Patienten wurden nach Ende der Studie weitere Daten einschließlich einer Untersuchung des Sehvermögens erhoben. Basierend auf den letzten verfügbaren 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 eingstuft (Patient 1 nach 18 Monaten, Patient 2 nach 2 Jahren und Patient 3 nach 21 Tagen nach dem ersten Ereignis). Für die beiden anderen mit Semaglutid + SoC behandelten Patienten liegen keine *Follow-Up*-Daten zum Sehvermögen vor. Es gab also unter den mit Semaglutid + SoC behandelten Patienten, für die *Follow-Up*-Daten erhohen werden konnten, keinen Fall von irreversibler Blindheit oder langfristigem Verlust der Sehschärfe. Der eine Patient, bei dem unter Placebo + SoC eine Diabetes-bedingte EAC-bestätigte Erblindung auftrat, war auch in einer erneuten Untersuchung 16 Tage nach dem Ereignis gemäß EAC-Kriterien nach der ersten Diagnose per Definition weiterhin blind.

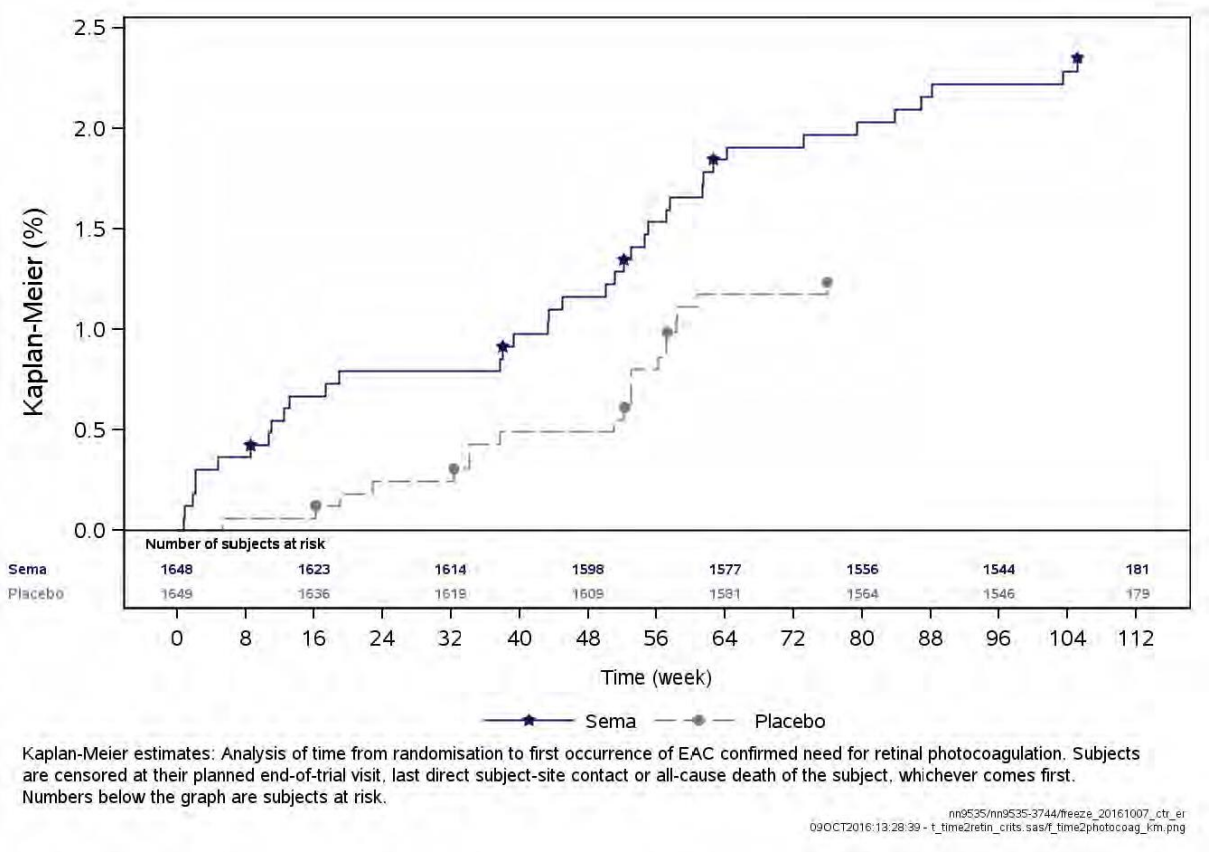


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

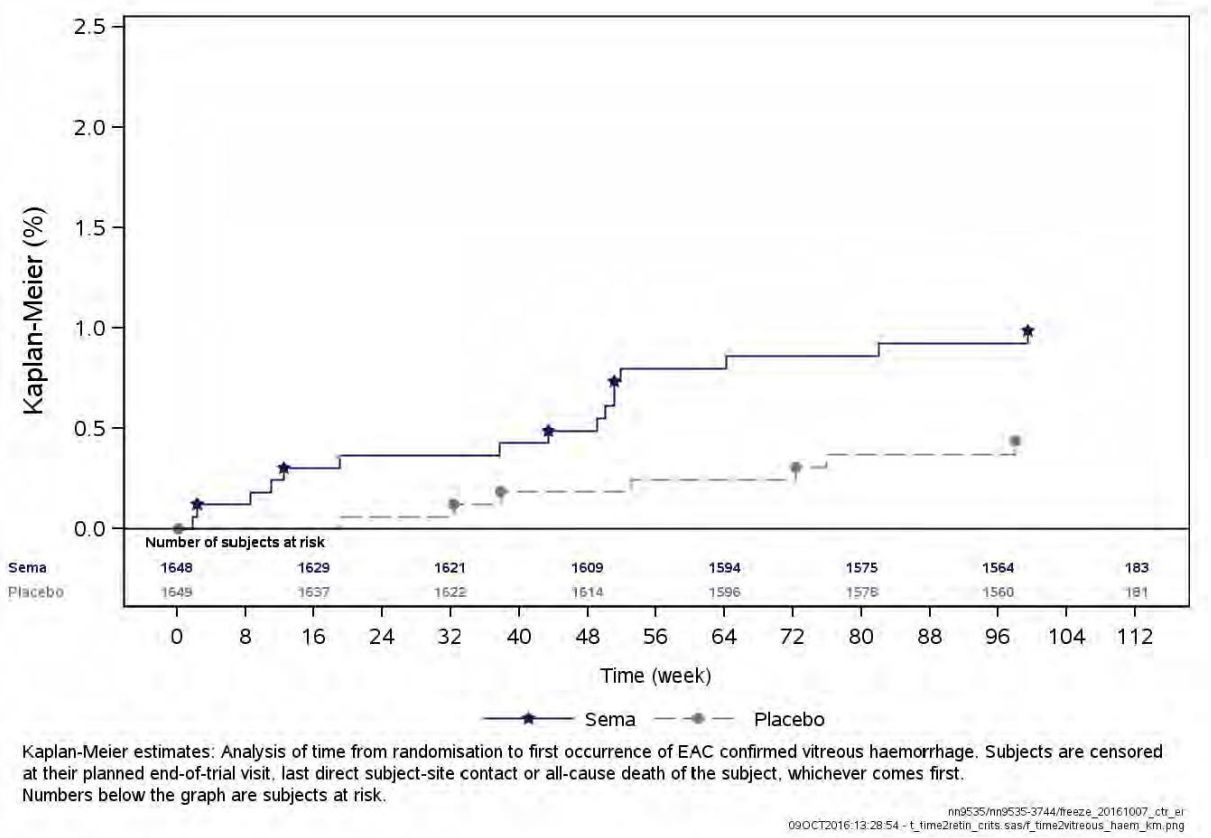


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Glaskörperblutung für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

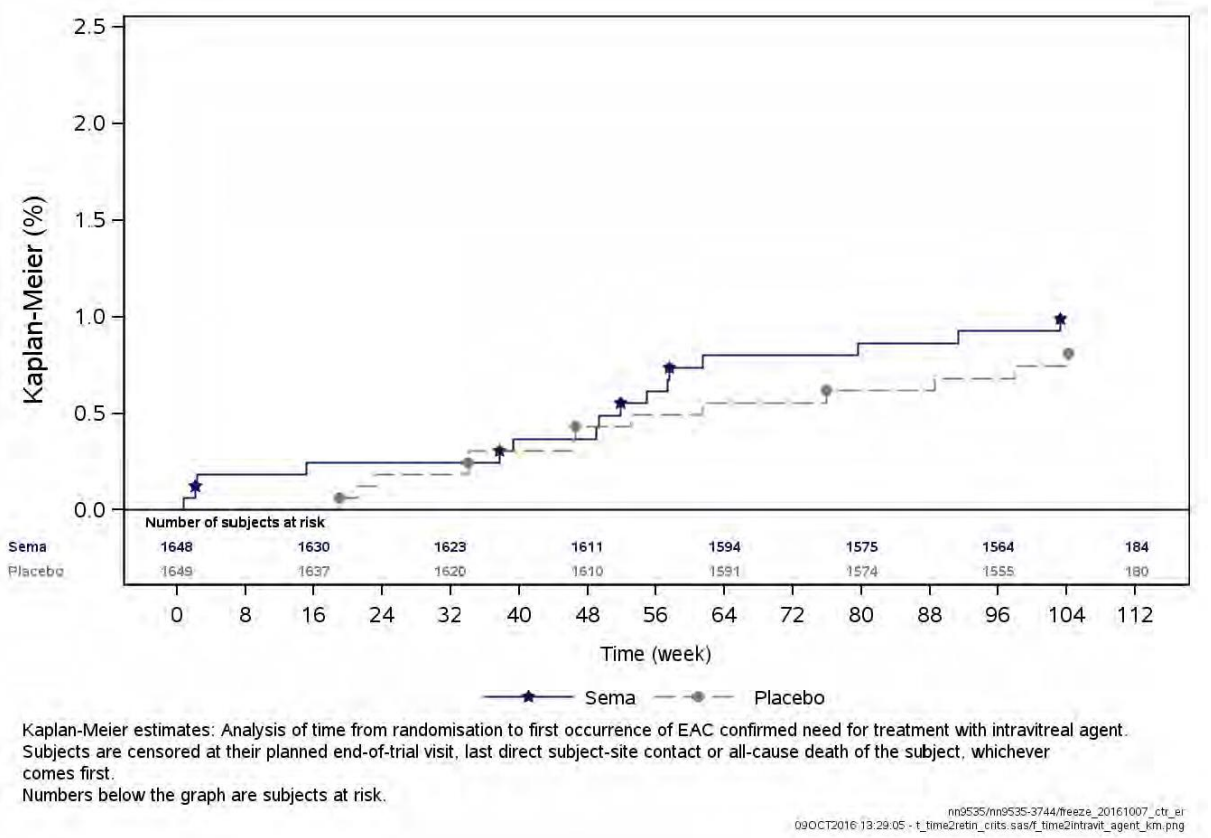


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Behandlung mit intravitrealen Agenzien für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

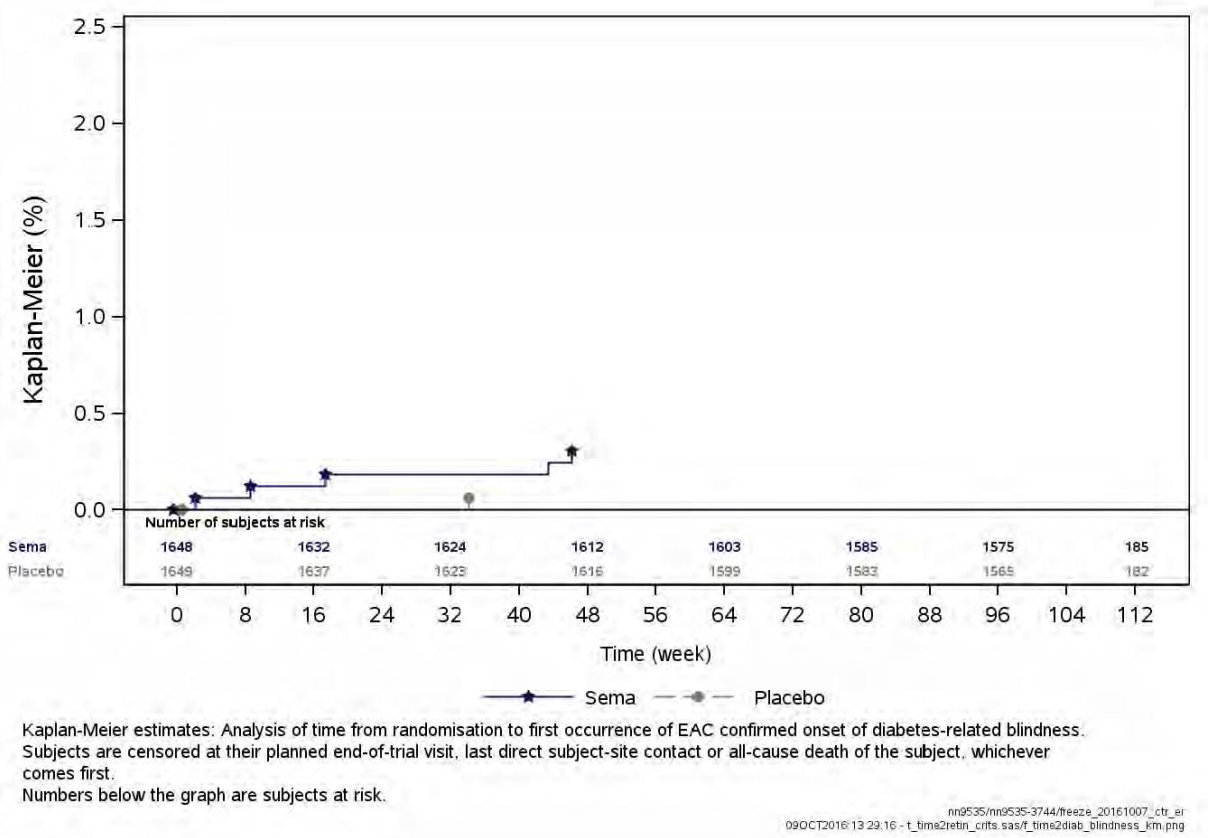


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Diabetes-bedingten Erblindung für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

Anhand der Kaplan-Meier-Analyse zeigt sich ab Studienbeginn für das Auftreten der ersten EAC-bestätigten Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation sowie das Auftreten der ersten EAC-bestätigten Glaskörperblutung ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC zuungunsten von Semaglutid + SoC (siehe Abbildung 4-29 und Abbildung 4-30). Die zum Endpunkt „Auftreten der ersten EAC-bestätigten Behandlung mit intravitrealen Agenzien“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-31). In der gesamten Studie wurde nur eine sehr geringe Anzahl von Fällen Diabetes-bedingter Erblindungen beobachtet, die alle im Zeitraum bis Woche 48 auftraten (siehe Abbildung 4-32).

Zusammenhang zwischen Retinopathie und Vorerkrankungen

In der Studie SUSTAIN 6 waren Patienten mit einer neuen oder sich verschlechternden diabetischen Retinopathie charakterisiert durch vorbestehende Komplikationen einer diabetischen Retinopathie vor Studienbeginn, einem höheren Ausgangs-HbA_{1c}-Wert und ein größerer Anteil dieser Patienten wurde mit Insulin behandelt. 66 Patienten (83,5 %) der insgesamt 79 Patienten mit Komplikationen einer diabetischen Retinopathie hatten eine vorbestehende Retinopathie [39]. Dieses Verhältnis war in beiden Behandlungsarmen ähnlich. 42 Patienten (84 %) unter Behandlung mit Semaglutid + SoC und 24 Patienten (82,8 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC mit einer neuen oder sich verschlechternden Retinopathie während der Studie hatten vor Studienbeginn bereits eine vorbestehende Retinopathie (Abbildung 4-33).

So trat insgesamt nur bei 9 Patienten ohne diabetische Retinopathie in der Vorgeschichte eine Komplikation diabetischer Retinopathie auf. Bei den nicht vorerkrankten Patienten zeigte sich auch kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC. So erlitten in dieser Teilpopulation 5 Patienten, die mit Semaglutid + SoC behandelt wurden bzw. 4 Patienten unter der Therapie mit SoC + Placebo während der Studie eine Komplikation diabetischer Retinopathie. Bei 4 Patienten mit Ereignis lag keine Information über die Vorgeschichte bezüglich diabetischer Retinopathie vor (siehe Abbildung 4-33).

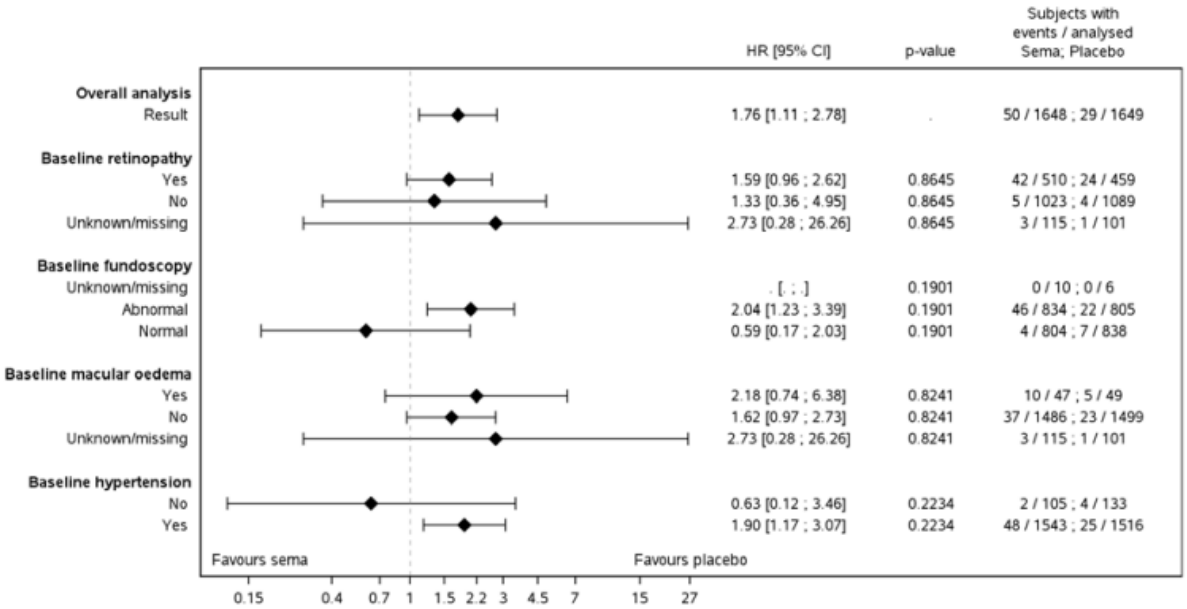


Abbildung 4-33: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie (FAS, *In-Trial*)

In den folgenden Abbildungen sind die Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit und ohne Retinopathie in der Vorgeschichte für eine neue oder sich verschlechternde Komplikation diabetischer Retinopathie während der Studie dargestellt.

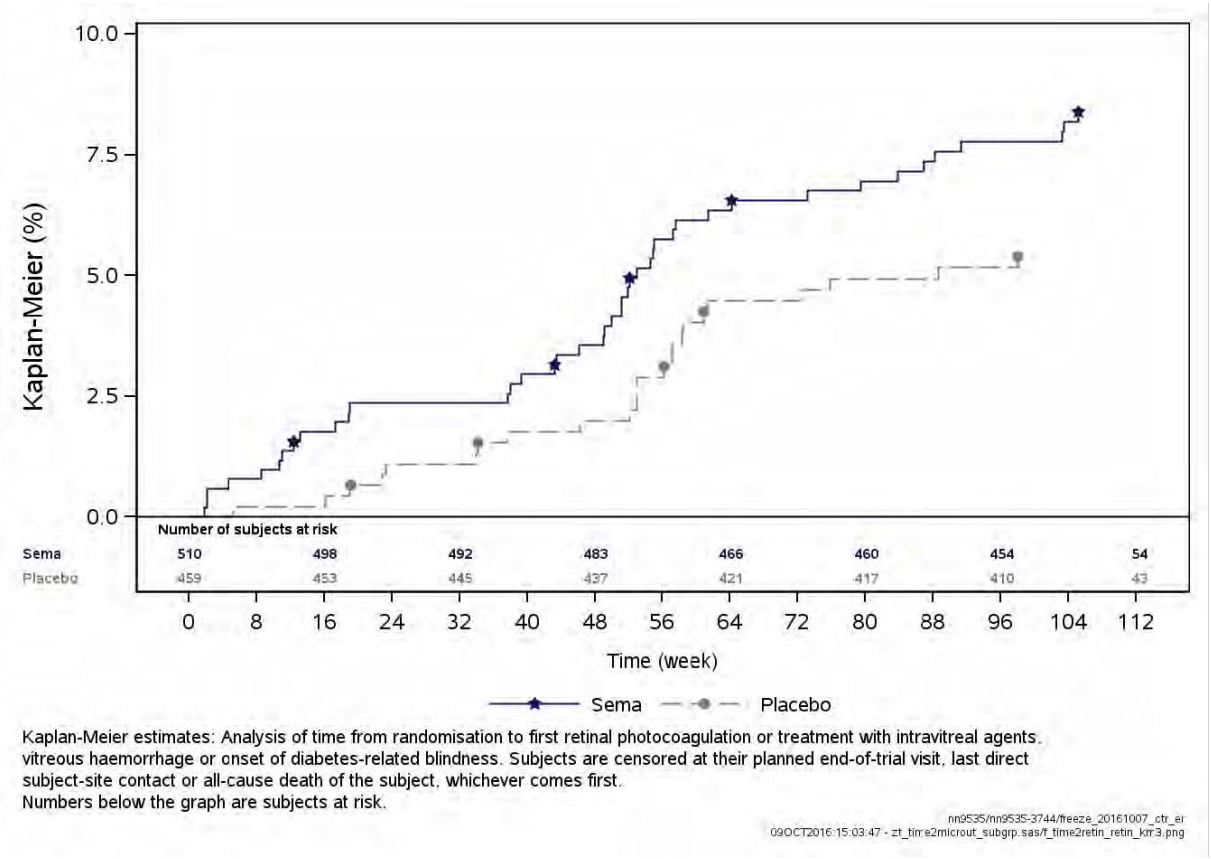


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie für Patienten mit Retinopathie in der Vorgeschichte für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

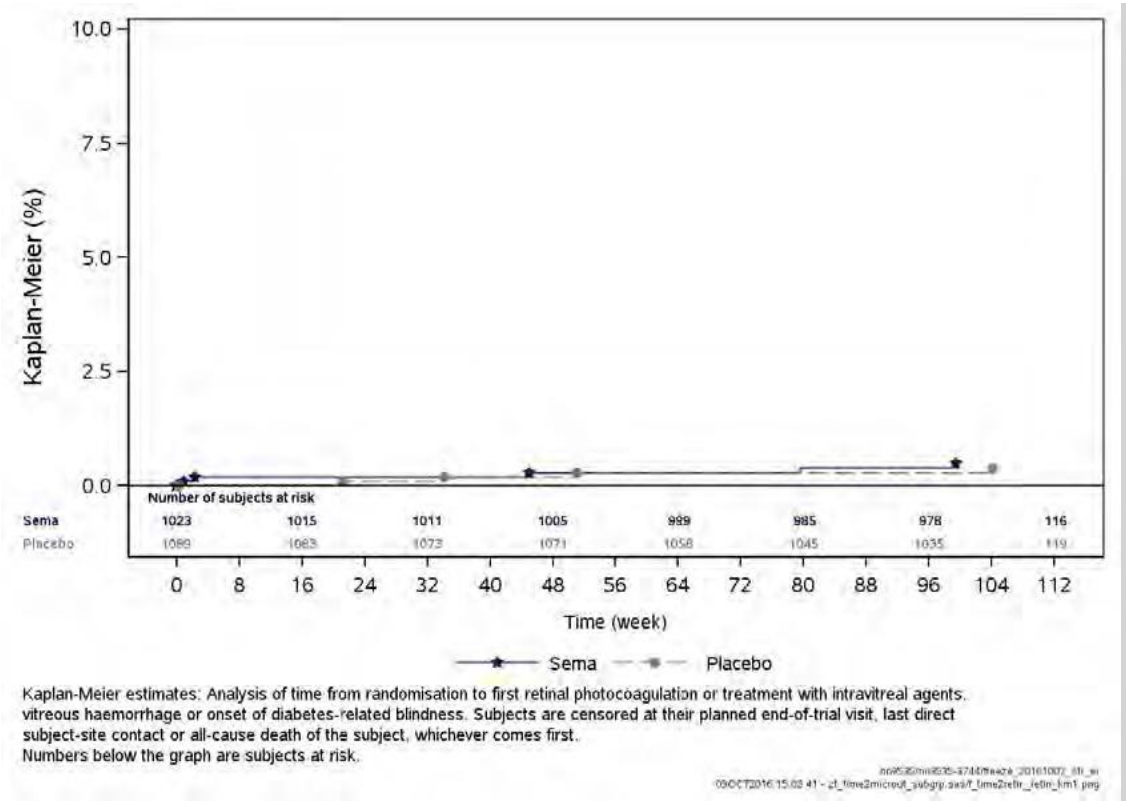


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie für Patienten ohne Retinopathie in der Vorgeschichte für die gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

Anhand der Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich für Patienten mit diabetischer Retinopathie in der Vorgeschichte schon ab Studienbeginn für das Auftreten der ersten EAC-bestätigten Retinopathie-Komplikation ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC zuungunsten von Semaglutid + SoC (siehe Abbildung 4-34). Für Patienten ohne Retinopathie in der Vorgeschichte zeigt sich dagegen kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 4-35).

Zusammenhang zwischen Retinopathie und Senkung des HbA_{1c}

Fortgeschrittenes Alter, die Dauer der Diabetes-Erkrankung, unzureichende glykämische Kontrolle, die Therapie mit Insulin sowie eine Vorgeschichte von Retinopathien sind bekannte Risikofaktoren für das Auftreten einer neuen oder sich verschlechternden diabetischen Retinopathie [65, 66]. Diese Risikofaktoren kennzeichnen auch die Patientenpopulation der Studie SUSTAIN 6. Darüber hinaus kann eine schnelle Verbesserung der glykämischen Kontrolle in Verbindung mit den weiteren oben genannten Faktoren mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie verbunden sein [67, 68]. Langfristig betrachtet, insbesondere bei Patienten mit einem hohen Ausgangs-HbA_{1c}-Wert, kann eine adäquate glykämische Kontrolle jedoch die Progression von Retinopathien verlangsamen [65, 69]. Dieser Zusammenhang wurde auch bei schneller Verbesserung der glykämischen Kontrolle in der Schwangerschaft, nach bariatrischer Chirurgie oder einer intensivierten Insulin-Therapie beobachtet [39].

Die Analyse der mittleren HbA_{1c}-Werte der Patienten mit und ohne EAC-bestätigte Komplikationen einer diabetischen Retinopathie verdeutlicht, dass auch in der Studie SUSTAIN 6 ein Zusammenhang zwischen der Verbesserung der glykämischen Kontrolle und dem Auftreten von Komplikationen einer Retinopathie wahrscheinlich ist. So war bei Patienten mit Retinopathie die Senkung des HbA_{1c}-Wertes zu Beginn der Studie stärker. Dieser Unterschied war sowohl für Patienten unter Semaglutid + SoC-Behandlung als auch unter Placebo + SoC zu beobachten; unter Semaglutid wurde jedoch insgesamt eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes beobachtet (Abbildung 4-36 und Abbildung 4-37). In der Gesamtpopulation hatten mit Semaglutid + SoC behandelte Patienten eine stärkere HbA_{1c}-Senkung als unter Behandlung mit Placebo + SoC nach 104 Wochen. Unter 0,5 mg Semaglutid-Behandlung wurde der HbA_{1c} um -1,1 % gesenkt, unter 1 mg Semaglutid um -1,4 % und unter beiden entsprechenden Behandlungen Placebo + SoC jeweils um -0,4 %. Die Reduktionen im HbA_{1c}-Wert unter Semaglutid 0,5 mg bzw. 1 mg lagen bei -1,9 % bzw. -2,5 % zu Woche 16, unter Behandlung mit 0,5 mg und 1 mg Placebo + SoC waren es zum gleichen Zeitpunkt -0,9 % bzw. -1,3 %.

In den folgenden Abbildungen ist die Senkung des HbA_{1c}-Wertes über den Studienverlauf bei Patienten mit und ohne EAC-bestätigter Retinopathie dargestellt.

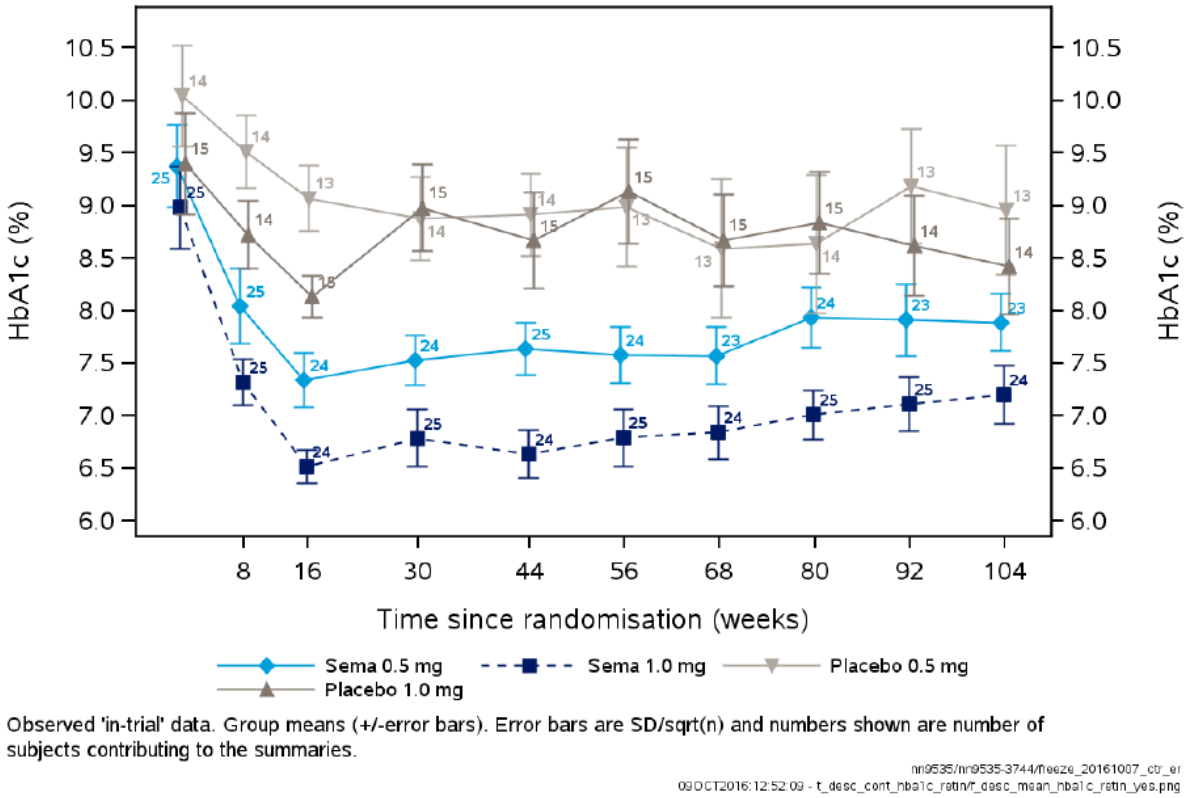
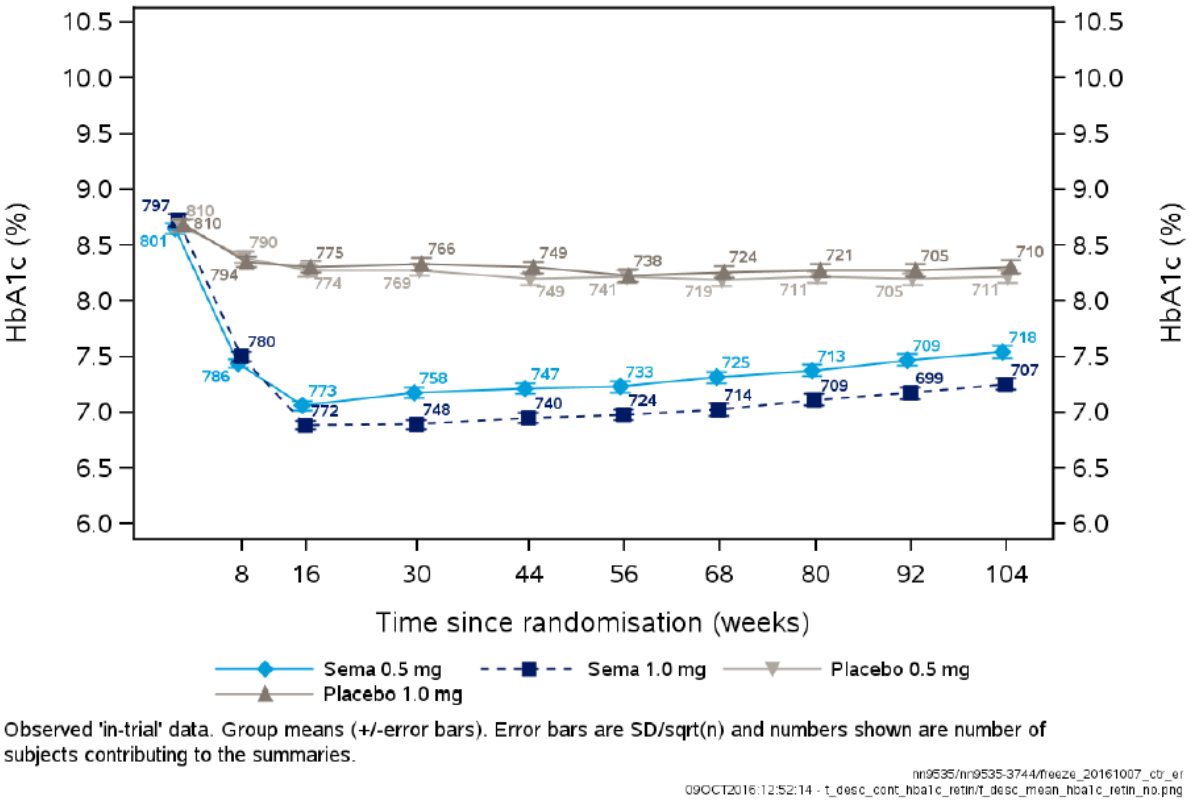


Abbildung 4-36: Mittlerer HbA_{1c}-Wert über Zeit (Baseline bis Woche 104) bei Patienten mit EAC-bestätigter Retinopathie (FAS, *In-Trial*)



Observed 'in-trial' data. Group means (+/-error bars). Error bars are SD/sqrt(n) and numbers shown are number of subjects contributing to the summaries.

nn9535/nn9535-3744/freeze_20161007_ctr_er
09OCT2016:12:52:14 - t_desc_cont_hba1c_retin/t_desc_mean_hba1c_retin_no.png

Abbildung 4-37: Mittlerer HbA_{1c}-Wert über Zeit (Baseline bis Woche 104) bei Patienten ohne EAC-bestätigte Retinopathie (FAS, *In-Trial*)

Ein Vergleich der Inzidenzraten für Komplikationen diabetischer Retinopathie, stratifiziert nach dem Ausmaß der HbA_{1c}-Senkung zu Woche 16 für Patienten mit und ohne bestehende Retinopathie zu Baseline ist in Abbildung 4-38 dargestellt [39]. Für Patienten mit bestehender Retinopathie zeigte sich für Semaglutid + SoC eine ähnliche Verteilung der Inzidenzraten wie für Placebo + SoC; die Inzidenz EAC-bestätigter Retinopathie-Komplikationen war in beiden Behandlungsgruppen bei Patienten mit einer HbA_{1c}-Senkung von mehr als 1,5 % am höchsten.

Bei Patienten ohne Retinopathie zu Baseline war die Inzidenz für Komplikationen diabetischer Retinopathie sowohl unter Semaglutid + SoC als auch unter Placebo + SoC sehr gering und unabhängig vom Ausmaß der HbA_{1c}-Senkung.

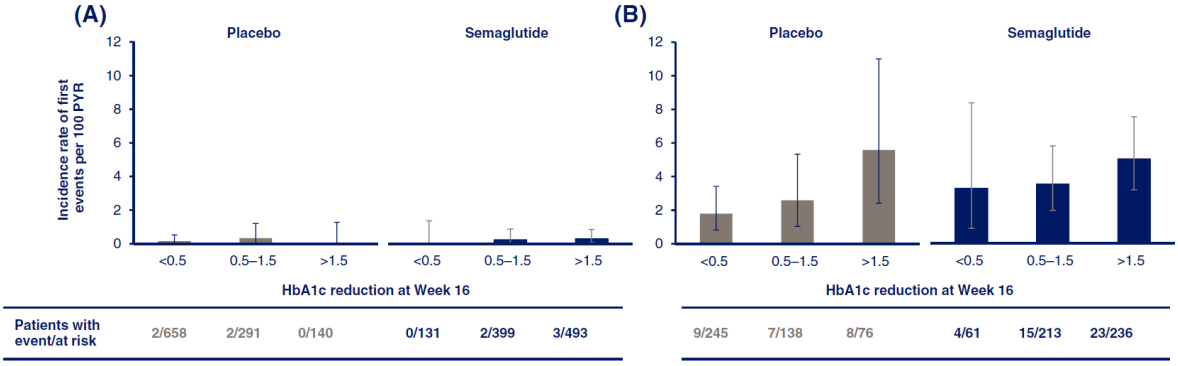


Abbildung 4-38: Inzidenz von Komplikationen diabetischer Retinopathie nach Retinopathie zu Baseline und HbA_{1c}-Senkung zu Woche 16. **A:** Patienten ohne Retinopathie zu Baseline; **B:** Patienten mit bestehender Retinopathie zu Baseline. Angegeben sind die beobachteten Inzidenzraten pro 100 *Patient Years of Risk* (PYR); Fehlerbalken entsprechen den 95 %-KI. Die Zeit unter Risiko ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis oder der Zensierung. Quelle: [39]

Gesamtfazit zu Komplikationen diabetischer Retinopathie

Auch die FDA folgt der hier beschriebenen Interpretation der in der Studie SUSTAIN 6 aufgetretenen Komplikationen diabetischer Retinopathie [70]. In der SUSTAIN 6 Studie waren besonders Patienten

- mit langer Erkrankungsdauer des T2DM,
- mit EAC-bestätigten vorbestehenden Komplikationen diabetischer Retinopathien,
- unter Insulinbehandlung sowie
- mit initial relativ starker HbA_{1c}-Absenkung von weiteren diabetischen Retinopathie-Komplikationen betroffen.

Dies entspricht den bereits bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer neuen oder sich verschlechternden diabetischen Retinopathie [65, 66].

Die schnelle Verbesserung der glykämischen Kontrolle – insbesondere bei Patienten mit langer Dauer der Diabetes-Erkrankung, hohem Ausgangs HbA_{1c} und mit vorbestehenden diabetischen Retinopathie-Komplikationen – kann bekanntermaßen mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie verbunden sein [67, 68]. Eine optimale glykämische Kontrolle kann jedoch langfristig betrachtet die Progression von Retinopathien verlangsamen [65, 69].

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.10 Änderung des HbA_{1c} - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Änderung des HbA_{1c}“

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	Erhebungszeitpunkt: Mittlere Änderung des HbA_{1c} von Randomisierung bis Woche 104 sowie der zeitliche Verlauf des mittleren HbA_{1c}-Wertes Definition: Dargestellt wird die mittlere Änderung des HbA_{1c} von der Randomisierung (Baseline) bis Woche 104 sowie der zeitliche Verlauf des mittleren HbA_{1c}-Wertes bei Patienten beider Behandlungdgruppen (Semaglutid / Placebo). HbA_{1c}-Werte wurden aus Blutproben bestimmt, die laut Studienprotokoll bei den Visiten zu Woche 0, 8, 16, 30, 44, 56, 80, 92 und 104 entnommen wurden. Analyse: Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Primäranalyse: Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen) Sensitivitätsanalyse: Vergleich Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo 0,5 mg bzw. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo 1,0 mg

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung des HbA_{1c}“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
SUSTAIN 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *In-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c} von Baseline bis Woche 104“ ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Woche 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Änderung HbA_{1c} [in %]						
	N	**Baseline MW (SD)**	**Woche 104 MW (SD)**	**Änderung von BL MW (SE)**	**Mean difference [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges‘ g [95 %-KI]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	8,66 (1,4)	7,40 (1,5)	-1,26 (0,0)	-0,87 [-1,0; -0,8] **< 0,0001**	-0,58 [-0,7; -0,5]
Placebo	1.649	8,66 (1,4)	8,27 (1,5)	-0,39 (0,0)		

Änderung HbA_{1c} [in %]						
	N	**Baseline MW (SD)**	**Woche 104 MW (SD)**	**Änderung von BL MW (SE)**	**Mean difference [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	8,62 (1,3)	7,55 (1,5)	-1,08 (0,0)	-0,67 [-0,8; -0,5] **< 0,0001**	-0,45 [-0,6; -0,4]
Placebo 0,5 mg	824	8,64 (1,5)	8,23 (1,5)	-0,40 (0,1)		
Semaglutid 1,0 mg	822	8,70 (1,5)	7,25 (1,4)	-1,44 (0,1)	-1,07 [-1,2; -0,9] **< 0,0001**	-0,71 [-0,8; -0,6]
Placebo 1,0 mg	825	8,68 (1,4)	8,31 (1,6)	-0,37 (0,1)		
Die Änderung von Baseline bis Woche 104 wurde mittels *linear effects model* mit Behandlung als festem Faktor und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet. Alle beobachteten *In-trial*-Werte bei geplanten Visiten post-Randomisierung sind in der Analyse enthalten. *Post-hoc* Analyse						

Hauptanalyse

Die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Woche 104 betrug bei den Patienten mit Semaglutid + SoC-Behandlung -1,26 %-Punkte und bei den Patienten mit Placebo + SoC lediglich -0,39 %-Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Änderung des HbA_{1c}-Wertes in den Behandlungsarmen von -0,87 %-Punkten [-1,0; -0,8]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = < 0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g betrug -0,58 [-0,7; -0,5], was die klinische Relevanz des Effektes aufzeigt.

Es ist zu beachten, dass die Patienten schon vor und während der gesamten Studienteilnahme in beiden Studienarmen begleitend mit SoC behandelt wurden. Da es sich um eine Hochrisikopopulation mit langjähriger Diabetes-Erkrankung und bereits bestehender kardiovaskulärer Erkrankung handelt, ist davon auszugehen, dass die antiglykämische Therapie schon vor Studienbeginn individuell bestmöglich ausgeschöpft war (s. Beschreibung der Begleitmedikation in Abschnitt 4.3.1.2.1). Die hohe Wirksamkeit des neuen Arzneimittels Semaglutid bewirkt im Interventionsarm eine weitere Senkung des HbA_{1c}-Wertes in den ersten 8 – 16 Wochen (siehe Abbildung 4-39) wohingegen den Patienten im Kontrollarm diese neue Medikation nicht zur Verfügung stand und daher nur eine leichte Reduktion mittels Anpassung des SoC im Rahmen der Studie erzielt werden konnte.

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der einzelnen Semaglutid-Dosierungen im Vergleich zu den einzelnen Placebo-Dosierungen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Semaglutid + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC.

Die Reduktion des HbA_{1c}-Wertes war bei den Patienten im 1,0 mg Semaglutid-Arm mit -1,44 %-Punkten allerdings etwas stärker ausgeprägt, als bei den Patienten im 0,5 mg Semaglutid-Arm (-0,67 %-Punkte). Für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104 liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert < 0,0001) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

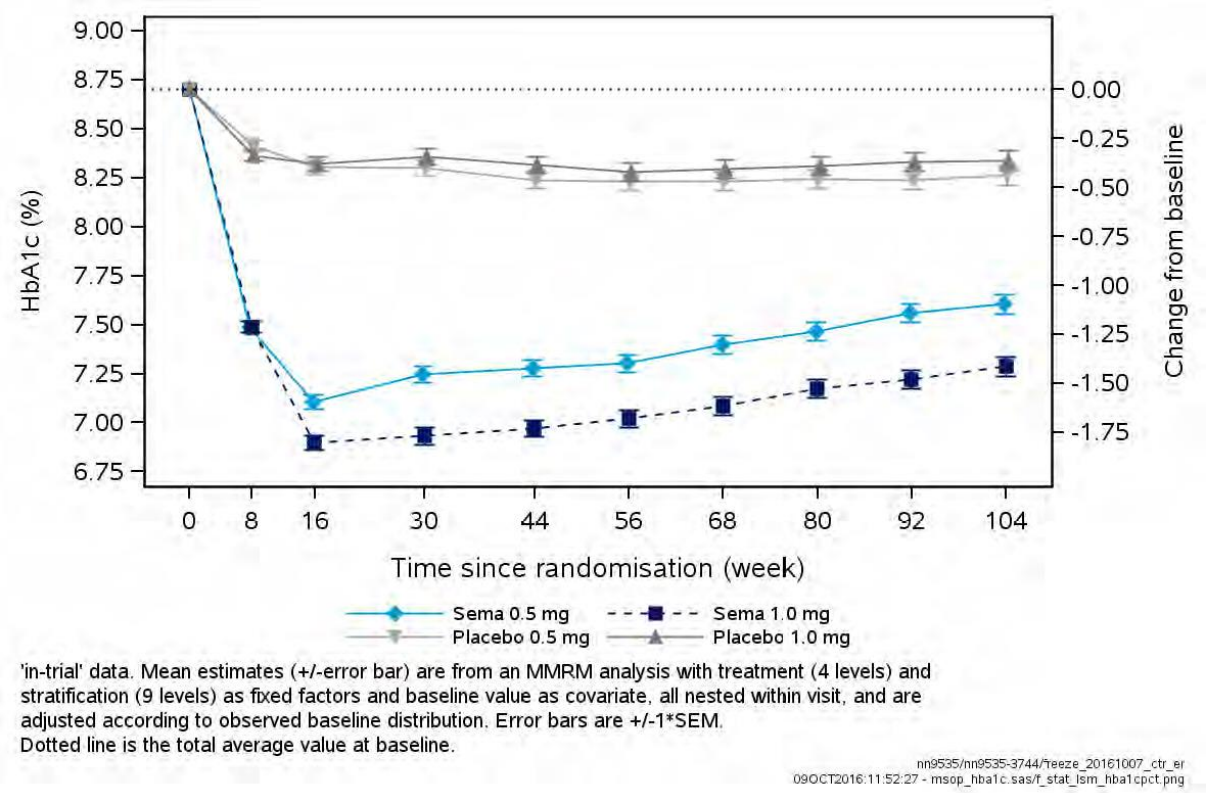


Abbildung 4-39: Mittlerer HbA_{1c}- Wert im zeitlichen Verlauf (Baseline bis Woche104) für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-Trial*)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.11 Änderung des Körpergewichts

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Änderung des Körpergewichts“

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	Erhebungszeitpunkt: Mittlere Änderung des Körpergewichts von Randomisierung (Baseline) bis Woche 104. Definition: Dargestellt wird die mittlere Änderung des Körpergewichts von der Randomisierung (Baseline) bis Woche 104. Das Körpergewicht wurde laut Studienprotokoll bei 12 Visiten von Randomisierung bis Woche 104 bestimmt. Die Patienten sollten zu diesen Visiten nüchtern erscheinen. Analyse: Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Primäranalyse: Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen) Sensitivitätsanalyse: Vergleich Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo 0,5 mg bzw. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo 1,0 mg

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 104“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUSTAIN 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *In-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 104“ ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 104 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Änderung des Körpergewichts [in kg]						
	N	**Baseline MW (SD)**	**Woche 104 MW (SD)**	**Änderung von BL MW (SE)**	**Mean difference [95 %-KI]** **p-Wert**	**Hedges‘ g [95 %-KI]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	92,15 (20,7)	87,90 (20,7)	-4,23 (0,2)	-3,66 [-4,1; -3,2] **< 0,0001**	-0,16 [-0,2; -0,1]
Placebo	1.649	91,71 (20,8)	91,13 (20,6)	-0,57 (0,2)		
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *in-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	91,52 (20,2)	87,95 (20,5)	-3,58 (0,2)	-2,89 [-3,5; -2,3] **< 0,0001**	-0,15 [-0,2; -0,0]
Placebo 0,5 mg	824	91,62 (20,5)	90,91 (20,1)	-0,68 (0,2)		
Semaglutid 1,0 mg	822	92,78 (21,2)	87,85 (20,9)	-4,90 (0,2)	-4,44 [-5,1; -3,8] **< 0,0001**	-0,17 [-0,3; -0,1]
Placebo 1,0 mg	825	91,79 (21,1)	91,36 (21,1)	-0,45 (0,2)		

Die Änderung von Baseline bis Woche 104 wurde mittels *linear effects model* mit Behandlung als festem Faktor und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet.

Alle beobachteten *In-trial*-Werte bei geplanten Visiten post-Randomisierung sind in der Analyse enthalten.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Die mittlere Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 104 betrug bei den Patienten mit Semaglutid-Behandlung -4,23 kg und bei den Patienten mit Behandlung Placebo -0,57 kg. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Änderung des Körpergewichts zwischen den Behandlungsarmen von -3,66 kg [-4,1; -3,2]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = < 0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g betrug -0,16 [-0,2; -0,1].

Die Betrachtung des mittleren Körpergewichts im zeitlichen Verlauf (Baseline bis Woche 104) bestätigt dieses Ergebnis (siehe Abbildung 4-40). Bei Patienten mit Semaglutid + SoC-Behandlung war ab Woche 4 eine Abnahme des Körpergewichts zu beobachten. Nach etwa 44 Wochen wurde ein Plateau erreicht und diese Reduktion über den restlichen Verlauf der Studie aufrechterhalten. Unter der Behandlung mit 1,0 mg Semaglutid war die Gewichtsreduktion etwas stärker ausgeprägt als bei Patienten im 0,5 mg Semaglutid-Arm. Bei Patienten in den beiden Placebo + SoC-Armen wurde über den gesamten Studienverlauf hinweg lediglich eine sehr geringe Gewichtsreduktion beobachtet.

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der einzelnen Semaglutid-Dosierungen im Vergleich zu den einzelnen Placebo-Dosierungen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Semaglutid + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC.

Die Reduktion des HbA_{1c}-Wertes war bei den Patienten im 1,0 mg Semaglutid-Arm mit -4,9 kg allerdings etwas stärker ausgeprägt, als bei den Patienten im 0,5 mg Semaglutid-Arm (-3,58 kg). Für die Änderung des Körpergewichts bis Woche 104 liegt eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,0004) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

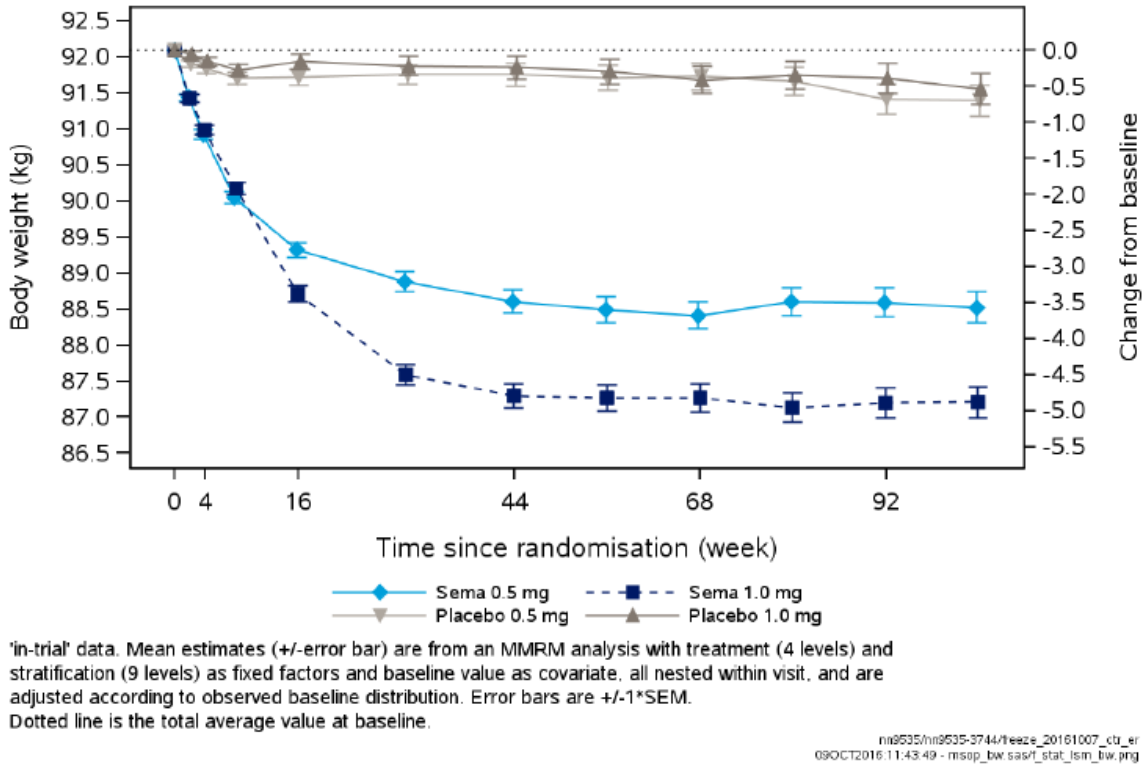


Abbildung 4-40: Mittleres Körpergewicht im zeitlichen Verlauf (Baseline bis Woche 104) (FAS, *In-Trial*)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.12 Schilddrüsenerkrankung

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Schilddrüsenerkrankung“

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	Erhebungszeitpunkt: Anzahl der Patienten mit mindestens einer EAC-bestätigten Schilddrüsenerkrankung von Randomisierung bis Woche 104 Definition[1]: Es wurden die folgenden Schilddrüsenerkrankungen adjudiziert: • Schilddrüsenerkrankungen, die eine Thyreoidektomie, einschließlich einer partiellen Thyreoidektomie (z.B. Lobektomie, partielle Lobektomie) erforderlich machten • Neoplasien der Schilddrüse Analyse: Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Primäranalyse: Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen). Sensitivitätsanalyse: Vergleich Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo 0,5 mg bzw. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo 1,0 mg.
1: Gemäß der im CSR definierten Kriterien zur Adjudizierung von Ereignissen der Studie SUSTAIN 6.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schilddrüsenerkrankung“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUSTAIN 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Für den Endpunkt „Schilddrüsenerkrankung“ werden nur solche Ereignisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (Event Adjudication Committee, EAC) bestätigt wurden. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Sets* (FAS) und des *In-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schilddrüsenerkrankung“ ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schilddrüsenerkrankung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für EAC-bestätigte Schilddrüsenerkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Schilddrüsenerkrankung (adjudiziert)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	2 (0,12)	0,67 [0,11; 3,99]	0,667 [0,111; 3,995]	-0,06 [-0,33; 0,21]	1,0000
Placebo	1.649	3 (0,18)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	0 (0,00)	n.a.	n.a.	-0,36 [-0,78; 0,05]	0,1243
Placebo 0,5 mg	824	3 (0,36)				
Semaglutid 1,0 mg	822	2 (0,24)	n.a.	n.a.	0,24 [-0,09; 0,58]	0,2489
Placebo 1,0 mg	825	0 (0,00)				

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 ≥ 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.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Die Ereignisrate an Schilddrüsenerkrankung war mit 2 bzw. 3 Ereignissen in beiden Armen sehr gering. Dies entspricht einem RR von 0,67 [0,11; 3,99] sowie einer absoluten RD von -0,06 %-Punkten [-0,33; 0,21]. Es liegt somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen vor (p = 1,0000).

Sensitivitätsanalysen

Aufgrund der geringen Ereignisrate ist eine Analyse auf Basis der einzelnen Dosisarme nicht sinnhaft. Es liegen keine statistisch auswertbaren Unterschiede zwischen den Behandlungen vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.13 Pankreatitis

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Pankreatitis“

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	Erhebungszeitpunkt: Anzahl der Patienten mit mindestens einer EAC-bestätigten Pankreatitis zu Woche 104 Definition[1]: Pankreatitis ist ein entzündlicher Prozess der Pankreas. Für die Diagnose einer **akuten Pankreatitis** mussten 2 der folgenden 3 Kriterien zutreffen: • Gradueller oder plötzlicher schwerer Schmerz im zentralen Abdomen • Amylase und /oder Lipase > 3 x ULN (*Upper Limit of Normal*) • Charakteristische Befunde in relevanten bildgebenden Verfahren (z.B. computergestützte Axialtomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder Ultraschall). **Chronische Pankreatitis** wurde durch einen charakteristischen Befund in Bildgebungsverfahren (Ultraschall, CT, MRT) mit anormalem Pankreas-Funktionstest oder charakteristische histologische Befunde definiert. Es werden alle EAC-bestätigten Fälle von Pankreatitis dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Analyse: Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Primäranalyse: Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen). Sensitivitätsanalyse: Vergleich Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo 0,5 mg bzw. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo 1,0 mg.
1: Gemäß der im CSR definierten Kriterien zur Adjudizierung von Ereignissen der Studie SUSTAIN 6.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Pankreatitis“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUSTAIN 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Für den Endpunkt „Pankreatitis“ werden nur solche Ereignisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee*, EAC) bestätigt wurden. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *In-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Pankreatitis“ ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Pankreatitis" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „EAC-bestätigte Pankreatitis" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Pankreatitis (adjudiziert)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	9 (0,55)	0,75 [0,32; 1,78]	0,749 [0,315; 1,783]	-0,18 [-0,72; 0,36]	0,6626
Placebo	1.649	12 (0,73)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	6 (0,73)	2,00 [0,50; 7,95]	2,002 [0,499; 8,034]	0,36 [-0,35; 1,07]	0,5066
Placebo 0,5 mg	824	3 (0,36)				
Semaglutid 1,0 mg	822	3 (0,36)	0,33 [0,09; 1,23]	0,332 [0,090; 1,231]	-0,73 [-1,55; 0,09]	0,1445
Placebo 1,0 mg	825	9 (1,09)				

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 ≥ 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.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Die Ereignisrate an Pankreatitis war mit 9 bzw. 12 Ereignissen in beiden Armen sehr gering. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Semaglutid zu Placebo von 0,75 [0,32; 1,78] sowie einer absoluten RD von -0,18 %-Punkten [-0,72; 0,36]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,6626).

Sensitivitätsanalysen

Aufgrund der geringen Ereignisrate ist eine Analyse auf Basis der einzelnen Dosisarme nicht sinnhaft. Es liegen keine signifikanten Behandlungsunterschiede vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 SF-36v2 - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von „SF-36v2“

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	Erhebungszeitpunkt: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 104. Definition: Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline bis Woche 104 wurde mit dem generischen Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Gesundheitsfragenbogen (SF-36, Version 2) ermittelt. Der SF-36 beinhaltet acht Dimensionen, die zu zwei Summenskalen zusammengefasst werden. Die körperliche Summenskala (*Physical Component Summary*, PCS) beinhaltet die Dimensionen: • körperliche Funktionsfähigkeit, • körperliche Rollenfunktion, • körperlicher Schmerz und • allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Die psychische Summenskala (M*ental Component Summary*, MCS) beinhaltet die Dimensionen: • Vitalität, • soziale Funktionsfähigkeit, • emotionale Rollenfunktion und • psychisches Wohlbefinden.

Studie	Operationalisierung
	Die Ergebnisse der Items werden pro Dimension bzw. Summenskala so transformiert, dass jeweils Werte zwischen 0 und 100 erreicht werden können, wobei ein hoher Wert mit einer hohen Lebensqualität assoziiert ist. Der Fragebogen wurde von den Patienten bei der Randomisierung (Woche 2) sowie bei den Visiten 11 (Woche 56) und 19 (Woche 104) ausgefüllt. Die dargestellte Änderung der Lebensqualität bezüglich der einzelnen Dimensionen, sowie PCS und MCS ergibt sich aus der Differenz des jeweiligen Wertes in Woche 104 und des Ausgangswerts bei Randomisierung (Woche 0, Baseline). Analyse: Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Primäranalyse: Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen) Sensitivitätsanalyse: Vergleich Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo 0,5 mg bzw. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo 1,0 mg

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SF-36v2“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUSTAIN 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde von den Patienten selbst an Hand des generischen Fragebogens SF-36v2 berichtet. Die Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *In-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Lebensqualität (Änderung in SF-36v2 bis Woche 104)“ ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36v2“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.3.1.1 Rücklaufquote für SF-36v2

Tabelle 4-68: Rücklaufquoten für den Fragebogen SF-36v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

SF-36v2 - Rücklaufquoten						
Visite (Woche)	**Semaglutid n (%) N = 1.648**	**Placebo n (%) N = 1.649**	**Semaglutid 0,5 mg n (%) N = 826**	**Semaglutid 1,0 mg n (%) N = 822**	**Placebo 0,5 mg n (%) N = 824**	**Placebo 1,0 mg n (%) N = 825**
Körperliche Summenskala (SF-36-PCS) (FAS, *In-trial*)						
2 (0)	1.644 (99,8)	1.647 (99,9)	825 (99,9)	819 (99,6)	823 (99,8)	824 (99,9)
11 (56)	1.501 (91,1)	1.495 (90,7)	753 (91,2)	748 (91,0)	752 (91,3)	743 (90,1)
25 (104)	1.466 (89,0)	1.443 (87,5)	734 (88,9)	732 (89,1)	727 (88,2)	716 (86,8)
SF-36v2 – Körperliche Funktionsfähigkeit						
2 (0)	1.644 (99,8)	1.647 (99,9)	825 (99,9)	819 (99,6)	823 (99,8)	824 (99,9)
11 (56)	1.502 (91,1)	1.497 (90,8)	753 (91,2)	749 (91,1)	752 (91,3)	745 (90,3)
25 (104)	1.467 (89,0)	1.443 (87,5)	734 (88,9)	733 (89,2)	727 (88,2)	716 (86,8)
SF-36v2 – Körperliche Rollenfunktion						
2 (0)	1.644 (99,8)	1.648 (99,9)	825 (99,9)	819 (99,6)	823 (99,8)	825 (100)
11 (56)	1.503 (91,2)	1.498 (90,8)	754 (91,3)	749 (91,1)	752 (91,3)	746 (90,4)
25 (104)	1.466 (89,0)	1.443 (87,5)	734 (88,9)	732 (89,1)	727 (88,2)	716 (86,8)
SF-36v2 – Körperlicher Schmerz						
2 (0)	1.644 (99,8)	1.648 (99,9)	825 (99,9)	819 (99,6)	823 (99,8)	825 (100)
11 (56)	1.503 (91,2)	1.497 (90,8)	754 (91,3)	749 (91,1)	752 (91,3)	745 (90,3)
25 (104)	1.467 (89,0)	1.443 (87,5)	734 (88,9)	733 (89,2)	727 (88,2)	716 (86,8)
SF-36v2 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung						
2 (0)	1.644 (99,8)	1.648 (99,9)	825 (99,9)	819 (99,6)	823 (99,8)	825 (100)
11 (56)	1.503 (91,2)	1.498 (90,8)	754 (91,3)	749 (91,1)	752 (91,3)	746 (90,4)
25 (104)	1.467 (89,0)	1.443 (87,5)	734 (88,9)	733 (89,2)	727 (88,2)	716 (86,8)

SF-36v2 - Rücklaufquoten						
Visite (Woche)	**Semaglutid n (%)**	**Placebo n (%)**	**Semaglutid 0,5 mg n (%)**	**Semaglutid 1,0 mg n (%)**	**Placebo 0,5 mg n (%)**	**Placebo 1,0 mg n (%)**
	N = 1.648	**N = 1.649**	**N = 826**	**N = 822**	**N = 824**	**N = 825**
Psychische Summenskala (SF-36-MCS) (FAS, *In-trial*)						
2 (0)	1.644 (99,8)	1.647 (99,9)	825 (99,9)	819 (99,6)	823 (99,8)	824 (99,9)
11 (56)	1.501 (91,1)	1.495 (90,7)	753 (91,2)	748 (91,0)	752 (91,3)	743 (90,1)
25 (104)	1.466 (89,0)	1.443 (87,5)	734 (88,9)	732 (89,1)	727 (88,2)	716 (86,8)
SF-36v2 – Vitalität						
2 (0)	1.644 (99,8)	1.648 (99,9)	825 (99,9)	819 (99,6)	823 (99,8)	825 (100)
11 (56)	1.503 (91,2)	1.497 (90,8)	754 (91,3)	749 (91,1)	752 (91,3)	745 (90,3)
25 (104)	1.467 (89,0)	1.443 (87,5)	734 (88,9)	733 (89,2)	727 (88,2)	716 (86,8)
SF-36v2 – Soziale Funktionsfähigkeit						
2 (0)	1.644 (99,8)	1.648 (99,9)	825 (99,9)	819 (99,6)	823 (99,8)	825 (100)
11 (56)	1.503 (91,2)	1.498 (90,8)	754 (91,3)	748 (91,0)	752 (91,3)	746 (90,4)
25 (104)	1.467 (89,0)	1.443 (87,5)	734 (88,9)	733 (89,2)	727 (88,2)	716 (86,8)
SF-36v2 - Emotionale Rollenfunktion						
2 (0)	1.644 (99,8)	1.648 (99,9)	825 (99,9)	819 (99,6)	823 (99,8)	825 (100)
11 (56)	1.503 (91,2)	1.498 (90,8)	754 (91,3)	749 (91,1)	752 (91,3)	746 (90,4)
25 (104)	1.466 (89,0)	1.443 (87,5)	734 (88,9)	732 (89,1)	727 (88,2)	716 (86,8)
SF-36v2 – Psychisches Wohlbefinden						
2 (0)	1.644 (99,8)	1.648 (99,9)	825 (99,9)	819 (99,6)	823 (99,8)	825 (100)
11 (56)	1.503 (91,2)	1.497 (90,8)	754 (91,3)	749 (91,1)	752 (91,3)	745 (90,3)
25 (104)	1.467 (89,0)	1.443 (87,5)	734 (88,9)	733 (89,2)	727 (88,2)	716 (86,8)

Die Rücklaufquoten für den patientenberichteten Fragebogen SF-36v2 lagen in der Studie SUSTAIN 6 zu den drei Erhebungszeitpunkten zwischen etwa 100 % zu Baseline (Woche 2) und etwa 88 % zu Woche 104. Dabei zeigte sich weder zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen noch zwischen den einzelnen Domänen des SF-36v2 relevante Unterschiede bezüglich der Rücklaufquote. Auf Grund der hohen Rücklaufquote über den gesamten Studienverlauf hinweg ist von einer hohen Validität der Ergebnisse des Fragebogens SF-36v2 auszugehen.

4.3.1.3.1.3.1.2 Körperliche Summenskala (SF-36v2-PCS)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Änderung des SF-36v2-PCS (Baseline bis Woche 104)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

SF-36v2 – PCS						
	N	**Baseline MW (SD)**	**Woche 104 MW (SD)**	**Änderung von BL MW (SE)**	**Mean difference[1] [95 %-KI] [85 %-KI] p-Wert**	**Hedges‘ g [95 %-KI] [85 %-KI]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	42,72 (9,4)	43,69 (9,7)	1,13 (0,2)	1,05 [0,5; 1,6] [0,6; 1,5] **0,0002**	0,17 [0,1; 0,2] [0,1; 0,2]
Placebo	1.649	41,80 (9,9)	42,03 (10,2)	0,08 (0,2)		
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	43,03 (9,3)	43,38 (9,3)	0,58 (0,3)	0,66 [-0,1; 1,4] [0,1; 1,2] 0,0900	0,16 [0,1; 0,3] [0,1; 0,2]
Placebo 0,5 mg	824	41,69 (9,6)	41,81 (10,2)	-0,08 (0,3)		
Semaglutid 1,0 mg	822	42,41 (9,6)	44,01 (10,1)	1,71 (0,3)	1,48 [0,7; 2,3] [0,9; 2,1] **0,0002**	0,17 [0,1; 0,3] [0,1; 0,2]
Placebo 1,0 mg	825	41,91 (10,1)	42,26 (10,1)	0,22 (0,3)		

1: Die Änderung von Baseline bis Woche 104 wurde mittels *linear effects model* mit Behandlung als festem Faktor und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet. Alle beobachteten *in-trial* Werte bei geplanten Visiten post-Randomisierung sind in der Analyse enthalten.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Die mittlere Änderung der körperlichen Summenskala des SF-36v2 (SF-36-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. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Änderung des SF-36-PCS von 1,05 Punkten [0,5; 1,6] zugunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,0002). Das 95 %-KI der standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g schließt jedoch den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (H’g: 0,17 [0,1; 0,2]).

Sensitivitätsanalysen

Die Analysen der einzelnen Dosierung bestätigen die Hauptanalyse. Es liegt in beiden Dosierungen ein Vorteil zugunsten von Semaglutid + SoC in der Änderung der SF-36-PCS vor, wobei dieser die statistische Signifikanz für Semaglutid 0,5 mg knapp verfehlt. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges‘ g (H’g [95 %-KI: 0,17 [0,1; 0,3] schließt jedoch den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Ein Unterschied bezüglich der Dosierungen liegt nicht vor. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,1602) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

4.3.1.3.1.3.1.3 Psychische Summenskala (SF-36v2-MCS)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Änderung des SF-36v2-MCS (Baseline bis Woche 104)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

SF-36– MCS						
	N	**Baseline MW (SD)**	**Woche 104 MW (SD)**	**Änderung von BL MW (SE)**	**Mean difference [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges‘ g [95 %-KI]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	47,94 (11,4)	48,50 (11,1)	0,43 (0,2)	0,57 [-0,1; 1,3] 0,1023	-
Placebo	1.649	48,53 (11,2)	48,27 (11,2)	-0,14 (0,2)		
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	47,83 (11,4)	48,03 (11,2)	0,07 (0,3)	0,20 [-0,8; 1,2] 0,6850	-
Placebo 0,5 mg	824	48,44 (11,3)	48,19 (10,9)	-0,13 (0,3)		
Semaglutid 1,0 mg	822	48,05 (11,3)	48,97 (11,1)	0,82 (0,3)	0,99 [0,0; 2,0] **0,0462**	0,06 [-0,0; 0,2]
Placebo 1,0 mg	825	48,61 (11,1)	48,35 (11,4)	-0,17 (0,4)		
Die Änderung von Baseline bis Woche 104 wurde mittels *linear effects model* mit Behandlung als festem Faktor und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet. Alle beobachteten *in-trial*-Werte bei geplanten Visiten post-Randomisierung sind in der Analyse enthalten. *Post-hoc* Analyse						

Hauptanalyse

Die mittlere Änderung der psychischen Summenskala des SF-36v2 (SF-36-MCS) von Baseline bis Woche 104 betrug bei den Patienten mit Semaglutid-Behandlung 0,43 Punkte und bei den Patienten mit Placebo -0,14 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Änderung des SF-36-MCS im Vergleich von Semaglutid + SoC zu Placebo + SoC von 0,57 Punkten [-0,1; 1,3] zugunsten von Semaglutid. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,1023).

Sensitivitätsanalysen

Die Analysen der einzelnen Dosierung bestätigen die Hauptanalyse. Für die 1,0 mg Dosierung liegt ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Semaglutid vor; das 95 %-KI der standarisierten Mittelwertdifferenz Hedges‘ g (H’g [95 %-KI: 0,06 [-0,0; 0,2] schließt jedoch den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,2507) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

4.3.1.3.1.3.1.4 Einzeldomänen des SF-36v2

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Änderung in SF-36v2 – Einzeldomänen (Baseline bis Woche 104)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Behandlung	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 104 MW (SD)**	**Änderung von BL MW (SE)**	**Mean difference[1] [95 %-KI] [85 %-KI] p-Wert**	**Hedges‘ g [95 %-KI] [85 %-KI]**
SF-36v2 – Körperliche Funktionsfähigkeit						
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	41,91 (10,4)	42,35 (10,9)	0,62 (0,2)	1,17 [0,5; 1,8] [0,7; 1,6] **0,0003**	0,17 [0,1; 0,2] [0,1; 0,2]
Placebo	1.649	40,86 (11,2)	40,48 (11,7)	-0,55 (0,2)		
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	42,13 (10,3)	42,10 (10,7)	0,24 (0,3)	0,76 [-0,1; 1,7] [0,1; 1,4] 0,0996	0,16 [0,1; 0,3] [0,1; 0,2]
Placebo 0,5 mg	824	40,62 (11,3)	40,35 (11,8)	-0,52 (0,3)		
Semaglutid 1,0 mg	822	41,69 (10,6)	42,60 (11,1)	1,02 (0,3)	1,64 [0,7; 2,5] [1,0; 2,3] **0,0004**	0,17 [0,1; 0,3] [0,1; 0,2]
Placebo 1,0 mg	825	41,10 (11,2)	40,62 (11,6)	-0,61 (0,3)		
SF-36v2 – Körperliche Rollenfunktion						
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	42,66 (10,9)	43,09 (11,0)	0,61 (0,2)	0,95 [0,3; 1,6] [0,5; 1,4] **0,0064**	0,12 [0,0; 0,2] [0,0; 0,2]
Placebo	1.649	41,93 (11,3)	41,77 (11,2)	-0,33 (0,2)		
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	42,54 (11,0)	42,63 (10,9)	0,23 (0,3)	0,76 [-0,2; 1,7] [0,1; 1,5] 0,1258	0,09 [0,0; 0,2] [0,0; 0,2]
Placebo 0,5 mg	824	42,02 (11,3)	41,63 (11,2)	-0,52 (0,3)		

Behandlung	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 104 MW (SD)**	**Änderung von BL MW (SE)**	**Mean difference[1] [95 %-KI] [85 %-KI] p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI] [85 %-KI]**
Semaglutid 1,0 mg	822	42,78 (10,8)	43,55 (11,1)	1,01 (0,3)	1,17 [0,2; 2,1] [0,5; 1,9] **0,0175**	0,15 [0,0; 0,3] [0,0; 0,3]
Placebo 1,0 mg	825	41,84 (11,3)	41,91 (11,2)	-0,16 (0,3)		
SF-36v2 – Körperlicher Schmerz						
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	46,10 (11,0)	47,20 (11,3)	1,16 (0,2)	0,98 [0,3; 1,7] [0,5; 1,5] **0,0056**	0,10 [0,0; 0,2] [0,0; 0,2]
Placebo	1.649	45,87 (11,2)	46,09 (11,4)	0,18 (0,3)		
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	46,47 (11,1)	46,81 (11,3)	0,55 (0,3)	0,49 [-0,5; 1,5] [-0,2; 1,2] 0,3250	0,09 [0,0; 0,2] [0,0; 0,2]
Placebo 0,5 mg	824	45,55 (11,1)	45,81 (11,2)	0,06 (0,4)		
Semaglutid 1,0 mg	822	45,73 (10,9)	47,59 (11,2)	1,81 (0,4)	1,56 [0,6; 2,5] [0,9; 2,3] **0,0020**	0,11 [0,0; 0,2] [0,0; 0,2]
Placebo 1,0 mg	825	46,19 (11,3)	46,38 (11,6)	0,25 (0,4)		
SF-36v2 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung						
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	42,57 (9,3)	44,61 (9,5)	2,10 (0,2)	1,16 [0,6; 1,7] **< 0,0001**	0,13 [0,1; 0,2]
Placebo	1.649	42,37 (9,8)	43,35 (9,9)	0,94 (0,2)		
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	42,77 (9,5)	44,29 (9,3)	1,63 (0,3)	0,91 [0,1; 1,7] **0,0255**	0,13 [0,0; 0,2]
Placebo 0,5 mg	824	42,28 (9,7)	43,09 (9,7)	0,72 (0,3)		
Semaglutid 1,0 mg	822	42,36 (9,1)	44,93 (9,6)	2,59 (0,3)	1,44 [0,6; 2,3] **0,0009**	0,13 [0,0; 0,2]
Placebo 1,0 mg	825	42,45 (10,0)	43,61 (10,0)	1,15 (0,3)		
SF-36v2 – Vitalität						
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	49,03 (9,9)	49,88 (10,2)	0,86 (0,2)	0,78 [0,2; 1,4] [0,3; 1,2] **0,0125**	0,07 [0,0; 0,1] [0,0; 0,1]
Placebo	1.649	49,06 (10,4)	49,13 (10,2)	0,08 (0,2)		

Behandlung	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 104 MW (SD)**	**Änderung von BL MW (SE)**	**Mean difference[1] [95 %-KI] [85 %-KI] p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI] [85 %-KI]**
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	49,35 (10,2)	49,44 (10,1)	0,18 (0,3)	0,34 [-0,5; 1,2] [-0,3; 1,0] 0,4362	0,06 [0,0; 0,2] [0,0; 0,1]
Placebo 0,5 mg	824	48,96 (10,5)	48,88 (10,0)	-0,16 (0,3)		
Semaglutid 1,0 mg	822	48,71 (9,6)	50,32 (10,2)	1,57 (0,3)	1,28 [0,4; 2,1] [0,7; 1,9] **0,0040**	0,09 [0,0; 0,2] [0,0; 0,2]
Placebo 1,0 mg	825	49,16 (10,3)	49,38 (10,4)	0,29 (0,3)		
SF-36v2 – Soziale Funktionsfähigkeit						
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	46,32 (10,5)	46,61 (10,7)	0,26 (0,3)	0,53 [-0,2; 1,2] 0,1347	-
Placebo	1.649	46,39 (10,6)	46,09 (10,9)	-0,28 (0,3)		
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	46,54 (10,3)	46,09 (10,9)	-0,42 (0,4)	-0,01 [-1,0; 1,0] 0,9828	-
Placebo 0,5 mg	824	46,48 (10,3)	46,11 (10,6)	-0,41 (0,4)		
Semaglutid 1,0 mg	822	46,11 (10,8)	47,13 (10,6)	0,97 (0,4)	1,14 [0,2; 2,1] **0,0240**	0,10 [-0,0; 0,2]
Placebo 1,0 mg	825	46,29 (10,9)	46,08 (11,2)	-0,17 (0,4)		
SF-36v2 - Emotionale Rollenfunktion						
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	43,45 (12,4)	43,70 (12,5)	0,43 (0,3)	0,75 [-0,1; 1,6] 0,0740	-
Placebo	1.649	42,81 (12,8)	42,68 (12,8)	-0,32 (0,3)		
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	43,24 (12,6)	43,25 (12,6)	0,21 (0,4)	0,58 [-0,6; 1,7] 0,3249	-
Placebo 0,5 mg	824	42,57 (12,9)	42,40 (12,6)	-0,37 (0,4)		
Semaglutid 1,0 mg	822	43,67 (12,3)	44,15 (12,4)	0,68 (0,4)	0,97 [-0,2; 2,1] 0,1055	-
Placebo 1,0 mg	825	43,06 (12,8)	42,96 (13,0)	-0,29 (0,4)		

Behandlung	N	Baseline MW (SD)	Woche 104 MW (SD)	Änderung von BL MW (SE)	Mean difference[1] [95 %-KI] [85 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI] [85 %-KI]
SF-36v2 – Psychisches Wohlbefinden						
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	47,41 (11,1)	48,37 (10,9)	0,76 (0,2)	1,00 [0,3; 1,6] [0,5; 1,5] **0,0026**	0,04 [0,0; 0,1] [0,0; 0,1]
Placebo	1.649	48,41 (11,0)	47,96 (11,0)	-0,24 (0,2)		
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *in-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	47,24 (11,2)	47,98 (11,1)	0,54 (0,3)	0,60 [-0,3; 1,5] [-0,1; 1,3] 0,1958	0,00 [-0,1; 0,1] [-0,1; 0,1]
Placebo 0,5 mg	824	48,28 (11,1)	48,00 (10,8)	-0,07 (0,3)		
Semaglutid 1,0 mg	822	47,57 (11,0)	48,76 (10,7)	1,01 (0,3)	1,45 [0,5; 2,4] [0,8; 2,1] **0,0021**	0,08 [0,0; 0,2] [0,0; 0,2]
Placebo 1,0 mg	825	48,53 (10,9)	47,93 (11,1)	-0,43 (0,3)		

1: Die Änderung von Baseline bis Woche 104 wurde mittels *linear effects model* mit Behandlung als festem Faktor und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet.

Alle beobachteten *In-Trial* Werte bei geplanten Visiten post-Randomisierung sind in der Analyse enthalten.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Die Analyse der gepoolten Behandlungsarme ergab jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC (MD [95 %-KI] p-Wert) in den Domänen „Körperliche Funktionsfähigkeit" (1,17 [0,5; 1,8], 0,0003), „Körperliche Rollenfunktion" (0,95 [0,3; 1,6], 0,0064), „Körperlicher Schmerz" (0,98 [0,3; 1,7], 0,0056), „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung" (1,16 [0,6; 1,7], < 0,0001), „Vitalität" (0,78 [0,2; 1,4] 0,0125) und „Psychisches Wohlbefinden" (1,00 [0,3; 1,6], 0,0026). Das zugehörige 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g schließt jedoch jeweils den Wert 0,2 nicht aus, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem sicher irrelevanten Bereich liegt.

Sensitivitätsanalysen

Die Analyse des 0,5 mg Semaglutid-Arms ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC (MD [95 %-KI] p-Wert) in der Domäne „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung" (MD [95 %-KI] p-Wert: 0,91 [0,1; 1,7], 0,0255). Das zugehörige 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g schließt jedoch den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem sicher irrelevanten Bereich liegt.

Die Analyse des 1,0 mg Semaglutid-Arms ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC (MD [95 %-KI] p-Wert) in den Domänen „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (1,64 [0,7; 2,5], 0,0004), „Körperliche Rollenfunktion“ (1,17 [0,2; 2,1] 0,0175), „Körperlicher Schmerz“ (1,56 [0,6; 2,5], 0,0020), „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (1,44 [0,6; 2,3], 0,0009), „Vitalität“ (1,28 [0,4; 2,1], 0,0040), „Soziale Funktionsfähigkeit“ (1,14 [0,2; 2,1], 0,0240) und „Psychische Wohlbefinden (1,45 [0,5; 2,4], 0,0021). Das zugehörige 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges‘ g schließt jedoch jeweils den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem sicher irrelevanten Bereich liegt.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der einzelnen Dosierungen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Es liegen zwar signifikante Behandlungseffekte in einzelnen Domänen vor, der Unterschied ist jedoch jeweils so gering, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Beobachtete Wert in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Werte aller Einzeldomänen < 0,05) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	Erhebungszeitpunkt: Anzahl SUE / UE/ Therapieabbruch aufgrund UE zu Woche 104. Definition: • Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) von Randomisierung bis Woche 104 • Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) von Randomisierung bis Woche 104 • Anzahl und Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zwischen Randomisierung und Woche 104 vorzeitig abgebrochen haben Zusätzlich erfolgte eine Auswertung der SUE und UE nach PT und SOC entsprechend des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), Version 18.0. Für SUE wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der in Morbiditätsendpunkten abgebildeten SOC durchgeführt. **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** Ein SUE ist ein UE, welches: • im Tode endet • in einer lebensbedrohlichen Erfahrung resultiert, d. h. einem Ereignis, bei dem der Patient drohte zu sterben; dies bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tode hätte führen können, wäre es schwerwiegender gewesen. • stationäre Hospitalisierung oder einen verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus resultiert. Der Begriff „Hospitalisierung“ wird verwendet, wenn ein Patient: - in ein Krankenhaus aufgenommen wird oder stationär behandelt wird, unabhängig von der Dauer des physischen Aufenthaltes - zur Behandlung oder Beobachtung länger als 24 Stunden im Krankenhaus bleibt Medizinisches Urteilsvermögen sollte immer herangezogen werden und im Zweifel sollte ein Krankenhaus-Kontakt als Hospitalisierung angesehen werden. Hospitalisierungen aus administrativen, studienbezogenen und sozialen Gründen stellen kein UE dar und sollten daher nicht als UE oder SUE berichtet werden. Krankenhausaufnahmen aufgrund von operativen Eingriffen, die vor Einschluss in die Studie geplant waren, werden nicht als UE betrachtet. • dauerhafte oder signifikante Behinderung/Arbeitsunfähigkeit, d.h. eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen zur Folge hat (z.B., wenn ein Patient nach dem Ereignis oder klinischer Untersuchung eine erhebliche, anhaltende oder dauerhafte Veränderung, Beeinträchtigung oder Störung der Körperfunktion oder Struktur, physischer Aktivität und/oder Lebensqualität hat) • in einer kongenitalen Anomalie /einem Geburtsfehler resultiert • wichtige medizinische Ereignisse, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder nicht im Tode resultieren oder eine Hospitalisierung notwendig machen, können als SUE gewertet werden, wenn sie basierend auf angemessenem medizinischem Urteilsvermögen, den Patienten bedrohen und einer medizinischen oder chirurgischen Intervention bedürfen, um eines der in dieser Definition genannten Ereignisse zu verhindern.

Studie	Operationalisierung
	Unerwünschte Ereignisse (UE) Ein UE ist jegliches, unerwartetes medizinisches Ereignis bei einem Patienten, der ein medizinisches Produkt verabreicht bekommen hat. Es muss nicht zwingend in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Ein UE kann daher jegliches, ungünstiges und unbeabsichtigtes Anzeichen (einschl. eines abnormalen Laborwertes), Symptom oder Erkrankung sein, das vorübergehend mit der Anwendung eines medizinischen Produktes in Zusammenhang steht, unabhängig davon, ob es als mit dem Produkt in Zusammenhang stehend angesehen wird oder nicht. Dies beinhaltet laut Definition im Studienprotokoll Ereignisse ab der ersten studienbezogenen Aktivität, nachdem der Patient die Einverständniserklärung unterzeichnet hat und bis zum Follow-Up. **UE beinhalten:** • Eine klinisch signifikante Verschlechterung einer Begleiterkrankung • Ein unerwünschter klinischer Laborwert: Eine klinisch signifikanter, anormaler Laborwert, d.h. eine Anomalität, die auf eine Erkrankung und/oder eine Organtoxizität hinweist und so schwer ist, dass sie einer aktiven Handhabung bedarf. Eine aktive Handhabung beinhaltet die aktive Behandlung oder weitere Untersuchungen, z.B. eine Änderung der Dosierung eines Medikaments oder regelmäßige Nachbeobachtung aufgrund der Anomalität. **Die folgenden Ereignisse sollten nicht als UE berichtet werden:** • Bereits bestehende Vorerkrankungen, einschließlich solche, die als Resultat der Untersuchungen im Rahmen des Screenings festgestellt wurden • Vorab geplante Eingriffe, es sei denn, der Zustand, für den der Eingriff geplant wurde, hat sich nach der ersten studienbezogenen Aktivität verschlechtert, seit der Patient die Einverständniserklärung unterzeichnet hat **Einteilung nach Schweregraden:** • Mild: Kein oder vorübergehendes Symptom; keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten • Moderat: Deutliche Symptome; moderate Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten • Schwer: Beträchtliche Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten; inakzeptabel Nicht-schwerwiegende Hypoglykämien sind UE, werden aber auf Hypoglykämie-Formularen und nicht auf Sicherheits-Formularen berichtet. Ein UE ist entweder ein schwerwiegendes UE (SUE) oder ein nicht-schwerwiegendes UE. **Therapierabbruch aufgrund von UE:** Falls notwendig, konnte das Prüfarzneimittel aus Sicherheitsgründen, die im Zusammenhang mit dem Prüfarzneimittel standen, nach Ermessen des Prüfarztes abgesetzt werden. In diesen Fällen sollte die Therapie mit dem Prüfarzneimittel nicht wieder begonnen werden. Patienten, die das Prüfarzneimittel absetzten, wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, sondern sollten, soweit möglich, weiterhin die geplanten Visiten einhalten. Falls notwendig, konnten im Protokoll definierte Besuche des Studienzentrums in diesen Fällen durch Telefongespräche ersetzt werden. Der primäre Grund für das Absetzten des Prüfarzneimittels musste im elektronischen Prüfbogen spezifiziert werden. Da in der Studie SUSTAIN 6 das Absetzen der Studienmedikation gemäß Protokoll nicht zum Studienabbruch führte, wird im Dossier die Rate der vorzeitigen Therapieabbrüche dargestellt. <u>Analyse:</u> Die Auswertung aller UE-Kategorien erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Primäranalyse: Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen).

Studie	Operationalisierung
	Sensitivitätsanalyse: Vergleich Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo 0,5 mg bzw. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo 1,0 mg.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUSTAIN 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *In-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.4.1.1 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „SUE (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI] [85 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI] [85 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI] [85 %-KI]**	**p-Wert**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	565 (34,28)	0,90 [0,82; 0,99] [0,84; 0,96]	0,850 [0,738; 0,980] [0,766; 0,943]	-3,74 [-7,02; -0,46] [-6,15; -1,33]	**0,0270**
Placebo	1.649	627 (38,02)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	289 (34,99)	0,88 [0,77; 0,99] [0,80; 0,97]	0,810 [0,663; 0,989] [0,699; 0,938]	-4,94 [-9,60; -0,27] [-8,37; -1,51]	**0,0419**
Placebo 0,5 mg	824	329(39,93)				
Semaglutid 1,0 mg	822	276 (33,58)	0,93 [0,81; 1,06] [0,84; 1,03]	0,894 [0,730; 1,095] [0,770; 1,038]	-2,54 [-7,15; 2,06] [-5,92; 0,84]	0,3010
Placebo 1,0 mg	825	298 (36,12)				

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 ≥ 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.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 565 Patienten (34,28 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 627 Patienten (38,02 %) unter Placebo + SoC mindestens ein SUE aufgetreten. Dies entspricht einem RR von 0,90 [0,82; 0,99] sowie einer absoluten RD von -3,74 %-Punkten [-7,02; -0,46] zugunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,0270). Das Risiko ein SUE zu erleiden, ist somit unter Semaglutid + SoC um ca. 10 % geringer als unter Placebo + SoC.

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse, auch wenn aufgrund der verringerten Patientenzahl in den einzelnen Dosisarmen im 1,0 mg-Arm keine statistische Signifikanz mehr erreicht wird. Ein Dosisunterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,4956) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Sensitivitätsanalyse: SUE (Gesamtrate) ohne Morbiditätsendpunkte nach MedDRA SOC

Eine Sensitivitätsanalyse der Gesamtrate an SUE unter Ausschluss der bereits in Morbiditätsendpunkten abgebildeten Ereignisse ist in Tabelle 4-75 dargestellt.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „SUE (Gesamtrate)“ ohne relevante Morbiditätsendpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE (ohne Morbiditätsendpunkte)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE (ohne SOC „Herzerkrankungen“)						
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	508 (30,83)	0,89 [0,81; 0,99]	0,848 [0,733; 0,981]	-3,62 [-6,82; -0,42]	**0,0284**
Placebo	1.649	568 (34,45)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	258 (31,23)	0,85 [0,74; 0,98]	0,785 [0,640; 0,963]	-5,42 [-9,98; -0,85]	**0,0221**
Placebo 0,5 mg	824	302 (36,65)				
Semaglutid 1,0 mg	822	250 (30,41)	0,94 [0,82; 1,09]	0,918 [0,746; 1,131]	-1,83 [-6,31; 2,65]	0,4261
Placebo 1,0 mg	825	266 (32,24)				
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE (ohne SOC „Chirurgische und medizinische Eingriffe“)						
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	555 (33,68)	0,91 [0,83; 1,00]	0,865 [0,750; 0,998]	-3,31 [-6,58; -0,05]	**0,0491**
Placebo	1.649	610 (36,99)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	284 (34,38)	0,88 [0,77; 1,00]	0,813 [0,665; 0,993]	-4,82 [-9,46; -0,17]	**0,0465**
Placebo 0,5 mg	824	323 (39,20)				
Semaglutid 1,0 mg	822	271 (32,97)	0,95 [0,83; 1,08]	0,922 [0,752; 1,131]	-1,82 [-6,39; 2,75]	0,4661
Placebo 1,0 mg	825	287 (34,79)				
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE (ohne SOC „Erkrankungen des Nervensystems“)						
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	537 (32,58)	0,92 [0,84; 1,01]	0,879 [0,761; 1,015]	-2,89 [-6,12; 0,34]	0,0841
Placebo	1.649	585 (35,48)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	274 (33,17)	0,89 [0,78; 1,02]	0,840 [0,686; 1,029]	-3,96 [-8,57; 0,64]	0,0989
Placebo 0,5 mg	824	306 (37,14)				
Semaglutid 1,0 mg	822	263 (32,00)	0,95 [0,82; 1,09]	0,921 [0,750; 1,131]	-1,82 [-6,36; 2,71]	0,4321
Placebo 1,0 mg	825	279 (33,82)				

Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE (ohne SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“)						
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	550 (33,37)	0,89 [0,82; 0,98]	0,842 [0,730; 0,972]	-3,92 [-7,18; -0,66]	**0,0197**
Placebo	1.649	615 (37,30)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	284 (34,38)	0,88 [0,77; 1,00]	0,813 [0,665; 0,993]	-4,82 [-9,46; -0,17]	**0,0465**
Placebo 0,5 mg	824	323 (39,20)				
Semaglutid 1,0 mg	822	266 (32,36)	0,91 [0,80; 1,05]	0,873 [0,712; 1,071]	-3,03 [-7,60; 1,54]	0,2115
Placebo 1,0 mg	825	292 (35,39)				
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE (ohne SOC „Herzerkrankungen, „Chirurgische und medizinische Eingriffe“, Erkrankungen des Nervensystems und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“)						
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	413 (25,06)	0,95 [0,85; 1,07]	0,939 [0,803; 1,098]	-1,20 [-4,18; 1,78]	0,4487
Placebo	1.649	433 (26,26)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	213 (25,79)	0,92 [0,78; 1,07]	0,887 [0,713; 1,102]	-2,37 [-6,65; 1,91]	0,2921
Placebo 0,5 mg	824	232 (28,16)				
Semaglutid 1,0 mg	822	200 (24,33)	1,00 [0,84; 1,18]	0,998 [0,797; 1,250]	-0,03 [-4,18; 4,11]	1,0000
Placebo 1,0 mg	825	201 (24,63)				

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 ≥ 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.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Die 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 unter Ausschluss des 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). Auch unter Ausschluss der SOC „Chirurgische und medizinische Eingriffe“ und „Erkrankungen der Harnwege“ wurde jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Semaglutid + SoC beobachtet. Unter Ausschluss des SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ war ein numerischer Vorteil zugunsten von Semaglutid + SoC zu verzeichnen (RR 95 %-KI, p-Wert: 0,92 [0,84; 1,01], 0,0841). Dabei ist zu bedenken, dass jeweils alle Ereignisse des jeweiligen 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.

Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse nach den einzelnen Dosierungen bestätigt die Hauptanalyse; die Effektschätzer für die einzelnen Semaglutid-Dosierungen weisen die gleiche Effektrichtung auf, wie die Ergebnisse der Hauptanalyse. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Werte < 0,05).

SUE nach MedDRA

In Tabelle 4-76 sind die im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 aufgetretenen SUE deskriptiv nach MedDRA SOC dargestellt.

Aufgrund der sehr geringen Ereigniszahlen wird auf eine Darstellung nach PT verzichtet. Herzerkrankungen sowie gastrointestinale Ereignisse sind an anderer Stelle detailliert beschrieben (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2.2 bzw. Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2.3).

Tabelle 4-76: Deskriptive Darstellung der SUE nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

SUE nach SOC						
SUSTAIN 6 (FAS, *In-trial*)	**Hauptanalyse**		**Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung**			
SOC	**Semaglutid**	**Placebo**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 1,0 mg**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
	N = 1.648	**N = 1.649**	**N = 826**	**N = 824**	**N = 822**	**N = 825**
Herzerkrankungen	201 (12,2)	230 (13,9)	110 (13,3)	122 (14,8)	91 (11,1)	108 (13,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	124 (7,5)	148 (9,0)	69 (8,4)	81 (9,8)	55 (6,7)	67 (8,1)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	87 (5,3)	127 (7,7)	47 (5,7)	65 (7,9)	40 (4,9)	62 (7,5)
Erkrankungen des Nervensystems	74 (4,5)	95 (5,8)	41 (5,0)	56 (6,8)	33 (4,0)	39 (4,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	72 (4,4)	74 (4,5)	45 (5,4)	39 (4,7)	27 (3,3)	35 (4,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	75 (4,6)	50 (3,0)	40 (4,8)	22 (2,7)	35 (4,3)	28 (3,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	61 (3,7)	64 (3,9)	22 (2,7)	35 (4,2)	39 (4,7)	29 (3,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	50 (3,0)	51 (3,1)	26 (3,1)	25 (3,0)	24 (2,9)	26 (3,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Kompli-	50 (3,0)	54 (3,3)	27 (3,3)	28 (3,4)	23 (2,8)	26 (3,2)

SUE nach SOC						
SUSTAIN 6 (FAS, *In-trial*)	**Hauptanalyse**		**Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung**			
SOC	**Semaglutid**	**Placebo**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 1,0 mg**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
	N = 1.648	**N = 1.649**	**N = 826**	**N = 824**	**N = 822**	**N = 825**
kationen						
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	42 (2,5)	49 (3,0)	26 (3,1)	27 (3,3)	16 (1,9)	22 (2,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	36 (2,2)	46 (2,8)	15 (1,8)	23 (2,8)	21 (2,6)	23 (2,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34 (2,1)	40 (2,4)	19 (2,3)	23 (2,8)	15 (1,8)	17 (2,1)
Gefäßerkrankungen	33 (2,0)	34 (2,1)	22 (2,7)	17 (2,1)	11 (1,3)	17 (2,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	19 (1,2)	25 (1,5)	13 (1,6)	16 (1,9)	6 (0,7)	9 (1,1)
Augenerkrankungen	23 (1,4)	20 (1,2)	12 (1,5)	7 (0,8)	11 (1,3)	13 (1,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	17 (1,0)	13 (0,8)	13 (1,6)	7 (0,8)	4 (0,5)	6 (0,7)
Untersuchungen	10 (0,6)	13 (0,8)	5 (0,6)	6 (0,7)	5 (0,6)	7 (0,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (1,0)	9 (0,5)	9 (1,1)	3 (0,4)	8 (1,0)	6 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (0,6)	11 (0,7)	3 (0,4)	7 (0,8)	7 (0,9)	4 (0,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (0,7)	7 (0,4)	5 (0,6)	4 (0,5)	7 (0,9)	3 (0,4)
Endokrine Erkrankungen	3 (0,2)	4 (0,2)	1 (0,1)	2 (0,2)	2 (0,2)	2 (0,2)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (0,2)	2 (0,1)	3 (0,4)	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,1)	3 (0,2)	1 (0,1)	3 (0,4)	0	0
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1 (0,1)	0	0	0	1 (0,1)	0

MedDRA Version 18.0

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 waren sowohl unter Semaglutid + SoC-Behandlung als unter Placebo + SoC die häufigsten SUE Herzerkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, chirurgische und medizinische Eingriffe sowie Erkrankungen des Nervensystems. SUE dieser SOC traten unter Semaglutid + SoC-Behandlung seltener auf, als unter Placebo + SoC. Im Semaglutid-Arm waren mehr gastrointestinale SUE zu verzeichnen, als unter Placebo. Gastrointestinale Ereignisse werden an anderer Stelle ausführlich diskutiert (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2.3).

Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse nach den einzelnen Dosierungen bestätigt die Hauptanalyse.

4.3.1.3.1.4.1.2 Unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	1.472 (89,32)	0,99 [0,97; 1,02]	0,930 [0,743; 1,164]	-0,67 [-2,75; 1,41]	0,5299
Placebo	1.649	1.484 (89,99)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	740 (89,59)	0,99 [0,96; 1,02]	0,874 [0,632; 1,210]	-1,19 [-4,06; 1,68]	0,4567
Placebo 0,5 mg	824	748 (90,78)				
Semaglutid 1,0 mg	822	732 (89,05)	1,00 [0,97; 1,03]	0,984 [0,721; 1,341]	-0,16 [-3,17; 2,85]	0,9370
Placebo 1,0 mg	825	736 (89,21)				

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 ≥ 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.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

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

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalyse nach den einzelnen Dosierungen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse: Es konnte weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen hinsichtlich des Auftretens jeglicher UE nachgewiesen werden. Ein Dosisunterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,6075) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Spezifische UE nach MedDRA

In Tabelle 4-78 sind die Ergebnisse für diejenigen unerwünschten Ereignisse nach MedDRA Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und bevorzugtem Begriff (*Preferred Term*, PT) dargestellt, die bei ≥ 5 % der Patienten bezogen auf PT in mindestens einem Arm der Studie SUSTAIN 6 aufgetreten sind. Zusätzlich sind für die entsprechenden SOCs die Schweregrade (mild, moderat, schwer) dargestellt.

Tabelle 4-78: Deskriptive Darstellung der UE nach MedDRA SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten (in mind. einem Arm, bezogen auf PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

UE nach SOC und PT ≥ 5 %						
SUSTAIN 6 (FAS, *In-trial*)	**Hauptanalyse**		**Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung**			
SOC PT	**Semaglutid**	**Placebo**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 1,0 mg**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
	N = 1.648	**N = 1.649**	**N = 826**	**N = 824**	**N = 822**	**N = 825**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	849 (51,5)	584 (35,4)	419 (50,7)	294 (35,7)	430 (52,3)	290 (35,2)
mild	674 (40,9)	467 (28,3)	342 (41,4)	236 (28,6)	332 (40,4)	231 (28,0)
moderat	368 (22,3)	231 (14,0)	175 (21,2)	123 (14,9)	193 (23,5)	108 (13,1)
schwer	95 (5,8)	33 (2,0)	44 (5,3)	14 (1,7)	51 (6,2)	19 (2,3)
Übelkeit	323 (19,6)	129 (7,8)	143 (17,3)	62 (7,5)	180 (21,9)	67 (8,1)
Diarrhö	299 (18,1)	185 (11,2)	148 (17,9)	98 (11,9)	151 (18,4)	87 (10,5)
Erbrechen	209 (12,7)	77 (4,7)	87 (10,5)	43 (5,2)	122 (14,8)	34 (4,1)
Obstipation	127 (7,7)	74 (4,5)	47 (5,7)	38 (4,6)	80 (9,7)	36 (4,4)
Dyspepsie	114 (6,9)	41 (2,5)	51 (6,2)	23 (2,8)	63 (7,7)	18 (2,2)
Abdominalschmerz	84 (5,1)	68 (4,1)	46 (5,6)	35 (4,2)	38 (4,6)	33 (4,0)
Schmerzen Oberbauch	77 (4,7)	39 (2,4)	35 (4,2)	20 (2,4)	42 (5,1)	19 (2,3)

UE nach SOC und PT ≥ 5 %						
SUSTAIN 6 (FAS, *In-trial*)	**Hauptanalyse**		**Sensitivitätsanalyse:** **Analyse nach Semaglutid-Dosierung**			
SOC PT	**Semaglutid**	**Placebo**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 1,0 mg**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
	N = 1.648	**N = 1.649**	**N = 826**	**N = 824**	**N = 822**	**N = 825**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	775 (47,0)	800 (48,5)	394 (47,7)	402 (48,8)	381 (46,4)	398 (48,2)
mild	557 (33,8)	573 (34,7)	287 (34,7)	292 (35,4)	270 (32,8)	281 (34,1)
moderat	359 (21,8)	366 (22,2)	175 (21,2)	186 (22,6)	184 (22,4)	180 (21,8)
schwer	69 (4,2)	88 (5,3)	35 (4,2)	48 (5,8)	34 (4,1)	40 (4,8)
Harnwegsinfektion	157 (9,5)	141 (8,6)	85 (10,3)	69 (8,4)	72 (8,8)	72 (8,7)
Nasopharyngitis	126 (7,6)	144 (8,7)	66 (8,0)	78 (9,5)	60 (7,3)	66 (8,0)
Infektion der oberen Atemwege	104 (6,3)	130 (7,9)	53 (6,4)	65 (7,9)	51 (6,2)	65 (7,9)
Influenza	100 (6,1)	98 (5,9)	52 (6,3)	50 (6,1)	48 (5,8)	48 (5,8)
Bronchitis	87 (5,3)	105 (6,4)	47 (5,7)	53 (6,4)	40 (4,9)	52 (6,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	471 (28,6)	509 (30,9)	238 (28,8)	260 (31,6)	233 (28,3)	249 (30,2)
mild	309 (18,8)	334 (20,3)	162 (19,6)	178 (21,6)	147 (17,9)	156 (18,9)
moderat	203 (12,3)	238 (14,4)	96 (11,6)	111 (13,5)	107 (13,0)	127 (15,4)
schwer	26 (1,6)	43 (2,6)	12 (1,5)	20 (2,4)	14 (1,7)	23 (2,8)
Rückenschmerzen	108 (6,6)	102 (6,2)	55 (6,7)	49 (5,9)	53 (6,4)	53 (6,4)
Osteoarthritis	77 (4,7)	62 (3,8)	45 (5,4)	28 (3,4)	32 (3,9)	34 (4,1)
Arthralgie	76 (4,6)	117 (7,1)	41 (5,0)	58 (7,0)	35 (4,3)	59 (7,2)
Schmerzen der Extremitäten	67 (4,1)	88 (5,3)	38 (4,6)	46 (5,6)	29 (3,5)	42 (5,1)
Untersuchungen	404 (24,5)	373 (22,6)	204 (24,7)	191 (23,2)	200 (24,3)	182 (22,1)
mild	332 (20,1)	309 (18,7)	166 (20,1)	152 (18,4)	166 (20,2)	157 (19,0)
moderat	123 (7,5)	112 (6,8)	63 (7,6)	62 (7,5)	60 (7,3)	50 (6,1)
schwer	20 (1,2)	13 (0,8)	12 (1,5)	10 (1,2)	8 (1,0)	3 (0,4)
Lipase erhöht	184 (11,2)	135 (8,2)	94 (11,4)	66 (8,0)	90 (10,9)	69 (8,4)
Amylase erhöht	79 (4,8)	56 (3,4)	31 (3,8)	28 (3,4)	48 (5,8)	28 (3,4)

UE nach SOC und PT ≥ 5 %						
SUSTAIN 6 (FAS, *In-trial*)	**Hauptanalyse**		**Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung**			
SOC PT	**Semaglutid**	**Placebo**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 1,0 mg**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
	N = 1.648	**N = 1.649**	**N = 826**	**N = 824**	**N = 822**	**N = 825**
Erkrankungen des Nervensystems	410 (24,9)	430 (26,1)	204 (24,7)	227 (27,5)	206 (25,1)	203 (24,6)
mild	273 (16,6)	283 (17,2)	138 (16,7)	148 (18,0)	135 (16,4)	135 (16,4)
moderat	171 (10,4)	164 (9,9)	79 (9,6)	84 (10,2)	92 (11,2)	80 (9,7)
schwer	50 (3,0)	59 (3,6)	29 (3,5)	34 (4,1)	21 (2,6)	25 (3,0)
Schwindel	99 (6,0)	78 (4,7)	53 (6,4)	39 (4,7)	46 (5,6)	39 (4,7)
Kopfschmerzen	114 (6,9)	141 (8,6)	55 (6,7)	67 (8,1)	59 (7,2)	74 (9,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	446 (27,1)	395 (24,0)	246 (29,8)	210 (25,5)	200 (24,3)	185 (22,4)
mild	317 (19,2)	267 (16,2)	170 (20,6)	142 (17,2)	147 (17,9)	125 (15,2)
moderat	137 (8,3)	137 (8,3)	83 (10,0)	70 (8,5)	54 (6,6)	67 (8,1)
schwer	33 (2,0)	38 (2,3)	18 (2,2)	19 (2,3)	15 (1,8)	19 (2,3)
Verminderter Appetit	161 (9,8)	28 (1,7)	86 (10,4)	19 (2,3)	75 (9,1)	9 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	314 (19,1)	376 (22,8)	160 (19,4)	197 (23,9)	154 (18,7)	179 (21,7)
mild	201 (12,2)	260 (15,8)	103 (12,5)	129 (15,7)	98 (11,9)	131 (15,9)
moderat	110 (6,7)	130 (7,9)	54 (6,5)	77 (9,3)	56 (6,8)	53 (6,4)
schwer	37 (2,2)	38 (2,3)	22 (2,7)	21 (2,5)	15 (1,8)	17 (2,1)
Mikroalbuminurie	60 (3,6)	88 (5,3)	27 (3,3)	46 (5,6)	33 (4,0)	42 (5,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	276 (16,7)	296 (18,0)	143 (17,3)	143 (17,4)	133 (16,2)	153 (18,5)
mild	183 (11,1)	218 (13,2)	101 (12,2)	103 (12,5)	82 (10,0)	115 (13,9)
moderat	99 (6,0)	100 (6,1)	46 (5,6)	46 (5,6)	53 (6,4)	54 (6,5)
schwer	41 (2,5)	27 (1,6)	18 (2,2)	13 (1,6)	23 (2,8)	14 (1,7)
Husten	68 (4,1)	86 (5,2)	36 (4,4)	40 (4,9)	32 (3,9)	46 (5,6)

UE nach SOC und PT ≥ 5 %						
SUSTAIN 6 (FAS, *In-trial*)	**Hauptanalyse**		**Sensitivitätsanalyse:** **Analyse nach Semaglutid-Dosierung**			
SOC PT	**Semaglutid**	**Placebo**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 1,0 mg**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
	N = 1.648	**N = 1.649**	**N = 826**	**N = 824**	**N = 822**	**N = 825**
Augenerkrankungen	333 (20,2)	292 (17,7)	173 (20,9)	142 (17,2)	160 (19,5)	150 (18,2)
mild	248 (15,0)	214 (13,0)	123 (14,9)	103 (12,5)	125 (15,2)	111 (13,5)
moderat	102 (6,2)	83 (5,0)	53 (6,4)	42 (5,1)	49 (6,0)	41 (5,0)
schwer	15 (0,9)	12 (0,7)	8 (1,0)	5 (0,6)	7 (0,9)	7 (0,8)
Diabetische Retinopathie	108 (6,6)	83 (5,0)	50 (6,1)	41 (5,0)	58 (7,1)	42 (5,1)
Katarakt	100 (6,1)	86 (5,2)	56 (6,8)	37 (4,5)	44 (5,4)	49 (5,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	278 (16,9)	288 (17,5)	129 (15,6)	143 (17,4)	149 (18,1)	145 (17,6)
mild	197 (12,0)	203 (12,3)	87 (10,5)	95 (11,5)	110 (13,4)	108 (13,1)
moderat	96 (5,8)	101 (6,1)	47 (5,7)	55 (6,7)	49 (6,0)	46 (5,6)
schwer	18 (1,1)	17 (1,0)	8 (1,0)	9 (1,1)	10 (1,2)	8 (1,0)
Fatigue	66 (4,0)	41 (2,5)	24 (2,9)	15 (1,8)	42 (5,1)	26 (3,2)
Gefäßerkrankungen	207 (12,6)	222 (13,5)	107 (13,0)	108 (13,1)	100 (12,2)	114 (13,8)
mild	115 (7,0)	115 (7,0)	54 (6,5)	60 (7,3)	61 (7,4)	55 (6,7)
moderat	93 (5,6)	103 (6,2)	48 (5,8)	47 (5,7)	45 (5,5)	56 (6,8)
schwer	21 (1,3)	24 (1,5)	16 (1,9)	10 (1,2)	5 (0,6)	14 (1,7)
Bluthochdruck	65 (3,9)	82 (5,0)	30 (3,6)	44 (5,3)	35 (4,3)	38 (4,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	136 (8,3)	141 (8,6)	78 (9,4)	65 (7,9)	58 (7,1)	76 (9,2)
mild	90 (5,5)	107 (6,5)	53 (6,4)	47 (5,7)	37 (4,5)	60 (7,3)
moderat	44 (2,7)	30 (1,8)	23 (2,8)	13 (1,6)	21 (2,6)	17 (2,1)
schwer	8 (0,5)	11 (0,7)	5 (0,6)	5 (0,6)	3 (0,4)	6 (0,7)
Anämie	83 (5,0)	96 (5,8)	46 (5,6)	46 (5,6)	37 (4,5)	50 (6,1)
MedDRA Version 18.0						

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 wurden unter Semaglutid + SoC-Behandlung am häufigsten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts verzeichnet. Bei 849 Patienten (51,5 %) in den gepoolten Semaglutid -Armen und 584 Patienten (35,4 %) in den gepoolten Placebo-Armen trat mindestens ein gastrointestinales Ereignis auf. In beiden Behandlungsgruppen wurde für den Großteil der gastrointestinalen Ereignisse der Schweregrad als mild bis moderat eingestuft. Bezogen auf die PT-Ebene waren die häufigsten gastrointestinalen Ereignisse Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen. Die Ergebnisse zu gastrointestinalen Ereignissen, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten, werden als unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI) in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2 ausführlich dargestellt.

Für weitere häufige unerwünschte Ereignisse zeigte sich auf SOC-Ebene kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse nach den einzelnen Dosierungen bestätigt die Hauptanalyse: im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 wurden in den einzelnen Semaglutid-Armen am häufigsten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts verzeichnet, wobei für den Großteil der gastrointestinalen Ereignisse der Schweregrad als mild bis moderat eingestuft. Bezogen auf die PT-Ebene waren die häufigsten gastrointestinalen Ereignisse Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen. Für weitere häufige unerwünschte Ereignisse zeigte sich auf SOC-Ebene kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2 ausführlich dargestellt.

4.3.1.3.1.4.1.3 Therapieabbruch aufgrund von UE

Gesamtrate

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Therapierabbruch aufgrund von UE (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	215 (13,05)	1,96 [1,57; 2,44]	2,099 [1,650; 2,671]	6,38 [4,35; 8,40]	**< 0,0001**
Placebo	1.649	110 (6,67)				
Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	97 (11,74)	2,02 [1,45; 2,81]	2,151 [1,500; 3,084]	5,92 [3,20; 8,63]	**< 0,0001**
Placebo 0,5 mg	824	48 (5,83)				

Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Semaglutid 1,0 mg	822	118 (14,36)	1,91 [1,43; 2,56]	2,063 [1,492; 2,852]	6,84 [3,84; 9,84]	**< 0,0001**
Placebo 1,0 mg	825	62 (7,52)				

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 ≥ 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.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

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. Dies entspricht einem RR von 1,96 [1,57; 2,44] sowie einer absoluten RD von 6,38 %-Punkten [4,35; 8,40] zuungunsten von Semaglutid. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p < 0,0001).

Sensitivitätsanalysen

Die Analysen der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Hauptanalyse. Ein Dosisunterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,8652) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Therapieabbruch aufgrund von UE nach MedDRA

Tabelle 4-80: Deskriptive Darstellung für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC						
SUSTAIN 6 (FAS, *In-trial*)	**Hauptanalyse**		**Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung**			
SOC	**Semaglutid**	**Placebo**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 1,0 mg**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
	N = 1.648	**N = 1.649**	**N = 826**	**N = 824**	**N = 822**	**N = 825**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	130 (7,89)	23 (1,39)	49 (5,93)	11 (1,33)	81 (9,85)	12 (1,45)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	25 (1,52)	6 (0,36)	11 (1,33)	2 (0,24)	14 (1,70)	4 (0,48)
Untersuchungen	22 (1,33)	7 (0,42)	15 (1,82)	5 (0,61)	7 (0,85)	2 (0,24)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (0,91)	13 (0,79)	10 (1,21)	3 (0,36)	5 (0,61)	10 (1,21)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neu-	11 (0,67)	14 (0,85)	6 (0,61)	6 (0,72)	7 (0,73)	8 (0,97)

Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC						
SUSTAIN 6 (FAS, *In-trial*)	**Hauptanalyse**		**Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung**			
SOC	**Semaglutid**	**Placebo**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 1,0 mg**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
	N = 1.648	**N = 1.649**	**N = 826**	**N = 824**	**N = 822**	**N = 825**
bildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (0,61)	5 (0,30)	6 (0,73)	2 (0,24)	4 (0,49)	3 (0,36)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (0,55)	2 (0,12)	2 (0,24)	1 (0,12)	8 (0,85)	1 (0,12)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (0,36)	9 (0,54)	4 (0,48)	4 (0,49)	2 (0,24)	5 (0,61)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (0,30)	1 (0,06)	2 (0,36)	0 (0,00)	2 (0,24)	1 (0,12)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (0,30)	2 (0,12)	2 (0,24)	0 (0,00)	3 (0,36)	2 (0,24)
Herzerkrankungen	5 (0,30)	18 (1,09)	1 (0,12)	6 (0,73)	4 (0,49)	12 (1,45)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (0,24)	2 (0,12)	2 (0,24)	2 (0,24)	2 (0,24)	0 (0,00)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (0,24)	5 (0,30)	3 (0,36)	2 (0,24)	1 (0,12)	3 (0,36)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (0,18)	2 (0,12)	3 (0,36)	2 (0,24)	0 (0,00)	0 (0,00)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (0,12)	0 (0,00)	1 (0,12)	0 (0,00)	1 (0,12)	0 (0,00)
Soziale Umstände	1 (0,06)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,12)	0 (0,00)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,06)	2 (0,12)	1 (0,12)	2 (0,24)	0 (0,00)	0 (0,00)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,06)	3 (0,18)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,12)	3 (0,36)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,06)	1 (0,06)	1 (0,12)	1 (0,12)	0 (0,00)	0 (0,00)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0,00)	1 (0,06)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,12)

Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC						
SUSTAIN 6 (FAS, *In-trial*)	**Hauptanalyse**		**Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung**			
SOC	**Semaglutid**	**Placebo**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 1,0 mg**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
	N = 1.648	**N = 1.649**	**N = 826**	**N = 824**	**N = 822**	**N = 825**
Gefäßerkrankungen	0 (0,00)	1 (0,06)	0 (0,00)	1 (0,12)	0 (0,00)	0 (0,00)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0,00)	6 (0,36)	0 (0,00)	4 (0,49)	0 (0,00)	2 (0,24)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,00)	1 (0,06)	0 (0,00)	1 (0,12)	0 (0,00)	0 (0,00)
MedDRA Version 18.0 *Post-hoc* Analyse						

Hauptanalyse

Die Aufschlüsselung der Therapieabbrüche nach SOC zeigt, dass der für die Gesamtrate beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hauptsächlich auf Therapieabbrüchen aufgrund gastrointestinaler Ereignisse beruht. So brachen 130 Patienten (7,89 %) unter Semaglutid + SoC und 23 Patienten (1,39 %) unter Placebo + SoC die Therapie aufgrund gastrointestinaler Ereignisse vorzeitig ab.

Für weitere unerwünschte Ereignisse, die zum vorzeitigen Therapieabbruch führten, zeigte sich auf SOC-Ebene kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse nach den einzelnen Dosierungen bestätigt die Hauptanalyse: im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 waren sowohl in den einzelnen Semaglutid-Armen als auch in den einzelnen Placebo-Armen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts der häufigste Grund für einen vorzeitigen Therapieabbruch, wobei unter der Therapie mit Semaglutid + SoC mehr Therapieabbrüche zu verzeichnen waren, als unter Placebo + SoC. Für weitere häufige unerwünschte Ereignisse zeigte sich auf SOC-Ebene kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Operationalisierung von „Unerwünschten Ereignissen speziellen Interesses (UESI)“

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	Erhebungszeitpunkt: Anzahl UESI zu Woche 104. Definition: Als unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI) werden UE dargestellt, die häufig auftraten und/oder für die ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde. Außerdem als UESI dargestellt werden Hypoglykämien als spezifisches UE im Anwendungsgebiet T2DM sowie Reaktionen an der Injektionsstelle, da Semaglutid subkutan injiziert wird. **Hypoglykämien** In der Studie SUSTAIN 6 wurden Hypoglykämien sowohl nach ADA-Klassifizierung als auch nach Novo Nordisk-Klassifizierung erhoben. Für das Dossier erfolgte eine zusätzliche *post-hoc*-Auswertung, um den Anforderungen des G-BA an die Operationalisierung von Hypoglykämien gerecht zu werden. Die folgenden Hypoglykämie-Endpunkte sind im Dossier dargestellt: ***Schwere Hypoglykämien*** • Hypoglykämien, die als SUE eingestuft wurden oder medizinische Fremdhilfe erforderten ***Nicht-schwere symptomatische Hypoglykämien*** • Symptom und Plasmaglukosewert (PG) ≤ 56 mg/dL **Kardiovaskuläre UESI** Die folgenden Ereignisse werden nach PT entsprechend MedDRA Version 18.0 dargestellt:

Studie	Operationalisierung
	• Herzinsuffizienz (PT) • Koronare Arterienerkrankung (PT) • Koronararterienbypass (PT) • Periphere Revaskularisierung (PT) **Gastrointestinale UESI** Darstellung nach SOC entsprechend MedDRA Version 18.0: • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) Ergänzend werden die folgende Ereignisse nach PT entsprechend MedDRA Version 18.0 dargestellt: • Obstipation (PT) • Dyspepsie (PT) • Diarrhö (PT) • Übelkeit (PT) • Erbrechen (PT) • Abdominalschmerz (PT) • Schmerzen Oberbauch (PT) • Verminderter Appetit (PT) **Reaktionen an der Injektionsstelle** Die folgenden Ereignisse nach MedDRA Version 18.0 werden dargestellt: • Reaktionen an der Injektionsstelle *(pre-defined MedDRA search*) Analyse: Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Primäranalyse: Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen). Sensitivitätsanalyse: Vergleich Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo 0,5 mg bzw. Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo 1,0 mg.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI)“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
SUSTAIN 6	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *In-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten grundsätzlich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung der Endpunkte oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Für die Endpunkte schwere Hypoglykämie und nicht schwere symptomatische Hypoglykämie bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung, als dass die der Auswertung für das Dossier zugrunde liegende Operationalisierung sich von der prospektiv vor Durchführung der Studie geplanten Operationalisierung unterscheidet. Die *post-hoc* Auswertung der Hypoglykämie-Endpunkte ist das direkte Resultat des Beratungsgespräches zu Semaglutid und soll eine Aussage zu diesen vom G-BA als patientenrelevant erachteten Endpunkten ermöglichen [1]. Hierzu werden objektive Kriterien zur Auswertung herangezogen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI)“ ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschten Ereignissen speziellen Interesses (UESI)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.4.2.1 Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämie

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Schwere Hypoglykämie						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	16 (0,97)	1,07 [0,53; 2,15]	1,068 [0,526; 2,167]	0,06 [-0,60; 0,72]	0,8594
Placebo	1.649	15 (0,91)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	11 (1,33)	1,83 [0,68; 4,92]	1,840 [0,677; 4,999]	0,60 [-0,37; 1,58]	0,3298
Placebo 0,5 mg	824	6 (0,73)				
Semaglutid 1,0 mg	822	5 (0,61)	0,56 [0,19; 1,66]	0,555 [0,185; 1,663]	-0,48 [-1,37; 0,40]	0,4219
Placebo 1,0 mg	825	9 (1,09)				

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 ≥ 50 ist, wurde der p-Wert mittels Fisher‘s exact test berechnet. Falls das Maximum der 2 oder 4 N < 50 ist, wurde der p-Wert mittels Barnard‘s exact test berechnet.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 ist nur bei 16 Patienten (0,97 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 15 Patienten (0,91 %) unter Placebo + SoC mindestens eine schwere Hypoglykämie aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Semaglutid + SoC zu Placebo + SoC von 1,07 [0,53; 2,15]. Es liegen somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen vor.

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen nach den jeweiligen Dosierungen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse. Ein Dosisunterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,1081) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Nicht schwere symptomatische Hypoglykämie

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Nicht schwere symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Nicht schwere symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	502 (30,46)	1,07 [0,96; 1,19]	1,099 [0,946; 1,276]	1,96 [-1,15; 5,07]	0,2218
Placebo	1.649	470 (28,50)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	250 (30,27)	1,04 [0,90; 1,21]	1,062 [0,860; 1,312]	1,26 [-3,14; 5,67]	0,5900
Placebo 0,5 mg	824	239 (29,00)				
Semaglutid 1,0 mg	822	252 (30,66)	1,09 [0,94; 1,27]	1,137 [0,919; 1,406]	2,66 [-1,74; 7,05]	0,2557
Placebo 1,0 mg	825	231 (28,00)				

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 ≥ 50 ist, wurde der p-Wert mittels Fisher‘s exact test berechnet. Falls das Maximum der 2 oder 4 N < 50 ist, wurde der p-Wert mittels Barnard‘s exact test berechnet.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 502 Patienten (30,46 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 470 Patienten (28,50 %) unter Placebo + SoC mindestens eine nicht schwere symptomatische Hypoglykämie aufgetreten. Dies entspricht einem RR von 1,07 [0,96; 1,19] sowie einer absoluten RD von 1,96 [-1,15; 5,07]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (p = 0,2218) und es liegt somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen vor.

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen nach den jeweiligen Dosierungen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse. Es liegen somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen vor. Ein Dosisunterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,6576) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

4.3.1.3.1.4.2.2 Kardiovaskuläre UESI

Herzinsuffizienz

Tabelle 4-85: Ergebnisse für PT „Herzinsuffizienz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Herzinsuffizienz (PT)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	26 (1,58)	1,45 [0,80; 2,63]	1,452 [0,793; 2,660]	0,49 [-0,30; 1,27]	0,2295
Placebo	1.649	18 (1,09)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	14 (1,69)	1,27 [0,58; 2,78]	1,274 [0,575; 2,824]	0,36 [-0,82; 1,54]	0,6878
Placebo 0,5 mg	824	11 (1,33)				
Semaglutid 1,0 mg	822	12 (1,46)	1,72 [0,68; 4,35]	1,731 [0,678; 4,419]	0,61 [-0,42; 1,64]	0,2597
Placebo 1,0 mg	825	7 (0,85%)				

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 ≥ 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.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 26 Patienten (1,58 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 18 Patienten (1,09 %) unter Placebo + SoC eine Herzinsuffizienz aufgetreten. Dies entspricht einem RR von 1,45 [0,80; 2,63] sowie einer absoluten RD von 0,49 [-0,30; 1,27] zuungunsten von Semaglutid +SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist aber statistisch nicht signifikant (p = 0,2295). Es liegen somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen vor.

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der jeweiligen Dosierungen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Es liegen somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen vor. Ein Dosisunterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,6248) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Koronare Arterienerkrankung

Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Koronare Arterienerkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Koronare Arterienerkrankung (PT)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	23 (1,40)	1,35 [0,73; 2,52]	1,359 [0,723; 2,553]	0,36 [-0,38; 1,11]	0,3459
Placebo	1.649	17 (1,03)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	13 (1,57)	1,18 [0,53; 2,62]	1,182 [0,526; 2,653]	0,24 [-0,92; 1,39]	0,8376
Placebo 0,5 mg	824	11 (1,33)				
Semaglutid 1,0 mg	822	10 (1,22)	1,67 [0,61; 4,58]	1,681 [0,608; 4,647]	0,49 [-0,46; 1,44]	0,3292
Placebo 1,0 mg	825	6 (0,73)				

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 ≥ 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.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 ist bei 23 Patienten (1,40 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 17 Patienten (1,03 %) unter Placebo + SoC eine koronare Arterienerkrankung aufgetreten. Dies entspricht einem RR im Vergleich von Semaglutid + SoC zu Placebo + SoC von 1,35 [0,73; 2,52] sowie einer absoluten RD von 0,36 [-0,38; 1,11] zuungunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch aber nicht signifikant (p = 0,3459). Es konnte somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen nachgewiesen werden.

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der jeweiligen Dosierungen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Es liegen somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen vor. Ein Dosisunterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,5945) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Koronararterienbypass

Tabelle 4-87: Ergebnisse für PT „Koronararterienbypass“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Koronararterienbypass (PT)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	13 (0,79)	0,54 [0,28; 1,06]	0,538 [0,273; 1,061]	-0,67 [-1,39; 0,05]	0,0970
Placebo	1.649	24 (1,46)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	8 (0,97)	0,57 [0,24; 1,35]	0,566 [0,236; 1,356]	-0,73 [-1,84; 0,38]	0,2066
Placebo 0,5 mg	824	14 (1,70)				
Semaglutid 1,0 mg	822	5 (0,61)	0,50 [0,17; 1,46]	0,499 [0,170; 1,466]	-0,60 [-1,52; 0,31]	0,2995
Placebo 1,0 mg	825	10 (1,21)				

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 ≥ 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.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierungs bis Woche 104 wurde bei 13 Patienten (0,79 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 24 Patienten (1,46 %) unter Placebo + SoC ein Koronararterienbypass vorgenommen. Dies entspricht einem RR von 0,54 [0,28; 1,06] sowie einer absoluten RD von -0,67 [-1,39; 0,05] zugunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch aber nicht signifikant (p = 0,0970). Dennoch ist ein Trend für einen Vorteil von Semaglutid + SoC hinsichtlich der Reduktion des Risikos für einen Arterienbypass zu erkennen.

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der jeweiligen Dosierungen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Ein Dosisunterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,8586) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Periphere Revaskularisierung

Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Periphere Revaskularisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Periphere Revaskularisierung						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI] [85 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI] [85 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI] [85 %-KI][3]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	6 (0,36)	0,35 [0,14; 0,89] [0,18; 0,69]	0,351 [0,138; 0,892] [0,177; 0,697]	-0,67 [-1,23; -0,10] [-1,08; -0,26]	**0,0341**
Placebo	1.649	17 (1,03)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	2 (0,24)	0,33 [0,07; 1,64] [0,10; 1,05]	0,331 [0,067; 1,644] [0,102; 1,072]	-0,49 [-1,16; 0,18] [-0,98; 0,00]	0,1782
Placebo 0,5 mg	824	6 (0,73)				
Semaglutid 1,0 mg	822	4 (0,49)	0,36 [0,12; 1,14] [0,16; 0,82]	0,362 [0,115; 1,141] [0,144; 0,909]	-0,85 [-1,76; 0,07] [-1,52; -0,18]	0,1168
Placebo 1,0 mg	825	11 (1,33)				

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 ≥ 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.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 wurde bei 6 Patienten (0,36 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 17 Patienten (1,03 %) unter Placebo + SoC eine periphere Revaskularisierung vorgenommen. Dies entspricht einem RR von 0,35 [0,14; 0,89] zugunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p = 0,0341). Das Risiko für eine periphere Revaskularisierung ist somit unter Behandlung mit Semaglutid im Vergleich zu Placebo + SoC um 75 % verringert.

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der jeweiligen Dosierungen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. So liegt für die 0,5 mg-Dosierung ein RR von 0,33 [0,07; 1,64] und für die 1,0 mg-Dosierung ein RR von 0,36 [0,12; 1,14] vor. Die Behandlungsunterschiede sind allerdings bezogen auf das 95 %-KI statistisch nicht signifikant. Dies ist höchstwahrscheinlich auf die verringerte Power aufgrund der reduzierten Patientenzahl zurückzuführen, zumal eine nur geringe Ereignisrate vorliegt. Bezogen auf das 85 %-KI zeigt sich für die 1,0 mg-Dosierung ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Semaglutid + SoC. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,9292) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

4.3.1.3.1.4.2.3 Gastrointestinale UESI

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	849 (51,52)	1,45 [1,34; 1,58]	1,938 [1,685; 2,228]	16,10 [12,76; 19,44]	**< 0,0001**
Placebo	1.649	584 (35,42)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	419 (50,73)	1,42 [1,27; 1,59]	1,856 [1.524; 2,261]	15,05 [10.32; 19,77]	**< 0,0001**
Placebo 0,5 mg	824	294 (35,68)				
Semaglutid 1,0 mg	822	430 (52,31)	1,49 [1,33; 1,67]	2,024 [1,660; 2,466]	17,16 [12,44; 21,88]	**< 0,0001**
Placebo 1,0 mg	825	290 (35,15)				

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 ≥ 50 ist, wurde der p-Wert mittels Fisher‘s exact test berechnet. Falls das Maximum der 2 oder 4 N < 50 ist, wurde der p-Wert mittels Barnard‘s exact test berechnet.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 849 Patienten (51,52 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 584 Patienten (35,42 %) unter Placebo + SoC mindestens ein unerwünschtes gastrointestinales Ereignis aufgetreten. Dies entspricht einem RR von 1,45 [1,34; 1,58] sowie einer absoluten RD von 16,10 [12,76; 19,44] zuungunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p < 0,0001).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der jeweiligen Dosierungen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Es ist kein Dosisunterschied zu erkennen und es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,5438) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Übelkeit

Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Übelkeit (PT)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	323 (19,60)	2,51 [2,07; 3,04]	2,872 [2,312; 3,569]	11,78 [9,46; 14,09]	**< 0,0001**
Placebo	1.649	129 (7,82)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	143 (17,31)	2,30 [1,74; 3,05]	2,573 [1,877; 3,527]	9,79 [6,64; 12,93]	**< 0,0001**
Placebo 0,5 mg	824	62 (7,52)				
Semaglutid 1,0 mg	822	180 (21,90)	2,70 [2,07; 3,51]	3,172 [2,351; 4,280]	13,78 [10,39; 17,16]	**< 0,0001**
Placebo 1,0 mg	825	67 (8,12)				

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 ≥ 50 ist, wurde der p-Wert mittels Fisher‘s exact test berechnet. Falls das Maximum der 2 oder 4 N < 50 ist, wurde der p-Wert mittels Barnard‘s exact test berechnet.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 323 Patienten (19,60 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 129 Patienten (7,82 %) unter Placebo + SoC mindestens ein Ereignis von Übelkeit aufgetreten. Dies entspricht einem RR von 2,51 [2,07; 3,04] sowie einer absoluten RD von 11,78 [9,46; 14,09] zuungunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p < 0,0001).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der jeweiligen Dosierungen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Es ist kein Dosisunterschied zu erkennen und es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,3457) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Diarrhö

Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Diarrhö (PT)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	299 (18,14)	1,62 [1,36; 1,92]	1,754 [1,439; 2,137]	6,92 [4,52; 9,33]	**< 0,0001**
Placebo	1.649	185 (11,22)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	148 (17,92)	1,51 [1,19; 1,91]	1,617 [1,227; 2,131]	6,02 [2,60; 9,45]	**0,0007**
Placebo 0,5 mg	824	98 (11,89)				
Semaglutid 1,0 mg	822	151 (18,37)	1,74 [1,36; 2,23]	1,909 [1,437; 2,535]	7,82 [4,45; 11,20]	**< 0,0001**
Placebo 1,0 mg	825	87 (10,55)				

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 ≥ 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.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 299 Patienten (18,14 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 185 Patienten (11,22 %) unter Placebo + SoC mindestens ein Diarrhö-Ereignis aufgetreten. Dies entspricht einem RR von 1,62 [1,36; 1,92] sowie einer absoluten RD von 6,92 [4,52; 9,33] zuungunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p < 0,0001).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der jeweiligen Dosierungen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Zwar treten bei höherer Dosis tendenziell mehr gastrointestinale Nebenwirkungen auf, so war das Risiko für Diarrhö mit einem RR von 1,74 [1,36; 2,23] im 1,0 mg-Arm etwas höher als im 0,5 mg-Arm (RR = 1,51 [1,19; 1,91]), es liegt aber kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,4112) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Daher wird nicht von einem Dosiseffekt ausgegangen.

Erbrechen

Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Erbrechen (PT)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	209 (12,68)	2,72 [2,11; 3,50]	2,965 [2,262; 3,888]	8,01 [6,11; 9,91]	**< 0,0001**
Placebo	1.649	77 (4,67)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	87 (10,53)	2,02 [1,42; 2,87]	2,138 [1,464; 3,123]	5,31 [2,73; 7,90]	**< 0,0001**
Placebo 0,5 mg	824	43 (5,22)				
Semaglutid 1,0 mg	822	122 (14,84)	3,60 [2,49; 5,20]	4,055 [2,736; 6,010]	10,72 [7,94; 13,50]	**< 0,0001**
Placebo 1,0 mg	825	34 (4,12)				

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 ≥ 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.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 209 Patienten (12,68 %) mit Semaglutid + SoC-Behandlung der Studie SUSTAIN 6 und bei 77 Patienten (4,67 %) mit Placebo + SoC mindestens ein Ereignis von Erbrechen aufgetreten. Dies entspricht einem RR von 2,72 [2,11; 3,50] sowie einer absoluten RD von 8,01 [6,11; 9,91] zuungunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p < 0,0001).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der jeweiligen Dosierungen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Tendenziell treten bei höherer Dosis auch mehr gastrointestinale Nebenwirkungen auf, so war das Risiko für Erbrechen mit einem RR von 3,60 [2,49; 5,20] im 1,0 mg-Arm höher als im 0,5 mg-Arm (RR = 2,02 [1,42; 2,87]). Zwar ist der Test auf Interaktion bezüglich der Dosis für diesen Endpunkt positiv (Interaktions-p-Wert = 0,0210), aber dies könnte aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen auch ein Zufallsbefund sein (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Denn obwohl es scheint, als ob die höhere Dosis durchweg zu einem höheren Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen führt, liegen lediglich für die Einzelkomponenten Erbrechen und Obstipation positive Interaktionstests vor. Aufgrund dieser mangelnden Konsistenz einer Effektmodifikation für die Behandlungsdosis über zueinander in Bezug stehende Endpunkte und der hohen Wahrscheinlichkeit eines Zufallsbefundes, wird von keinem Dosiseffekt ausgegangen.

Obstipation

Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Obstipation (PT)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1]** **[95 %-KI]** **[85 %-KI]**	**OR[1]** **[95 %-KI]** **[85 %-KI]**	**RD[1]** **[95 %-KI]** **[85 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	127 (7,71)	1,72 [1,30; 2,27] [1,40; 2,11]	1,777 [1,323; 2,387] [1,431; 2,207]	3,22 [1,59; 4,85] [2,02; 4,42]	**0,0001**
Placebo	1.649	74 (4,49)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *in-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	47 (5,69)	1,23 [0,81; 1,87] [0,90; 1,67]	1,248 [0,805; 1,936] [0,904; 1,723]	1,08 [-1,05; 3,21] [-0,48; 2,64]	0,3731
Placebo 0,5 mg	824	38 (4,61)				
Semaglutid 1,0 mg	822	80 (9,73)	2,23 [1,52; 3,27] [1,68; 2,95]	2,363 [1,575; 3,546] [1,754; 3,183]	5,37 [2,91; 7,83] [3,56; 7,18]	**<0,0001**
Placebo 1,0 mg	825	36 (4,36)				

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 ≥ 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.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 127 Patienten (7,71 %) mit Semaglutid + SoC-Behandlung der Studie SUSTAIN 6 und bei 74 Patienten (4,49 %) mit Placebo + SoC mindestens ein Obstipations-Ereignis aufgetreten. Dies entspricht einem RR von 1,72 [1,30; 2,27] sowie einer absoluten RD von 3,22 [1,59; 4,85] zuungunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p = 0,0001).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der jeweiligen Dosierungen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Tendenziell treten bei höherer Dosis auch mehr gastrointestinale Nebenwirkungen auf. So war das Risiko für Obstipation mit einem RR von 2,23 [1,52; 3,27] im 1,0 mg-Arm höher als im 0,5 mg-Arm (RR = 1,23 [0,81; 1,87]). Zwar ist der Test auf Interaktion bezüglich der Dosis für diesen Endpunkt positiv (p = 0,0356), aber dies könnte aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen auch ein Zufallsbefund sein (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Denn obwohl es scheint, als ob die höhere Dosis durchweg zu einem höheren Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen führt, liegen lediglich für Diarrhö und Obstipation positive Interaktionstests vor. Aufgrund dieser mangelnden Konsistenz einer Effektmodifikation für die Behandlungsdosis über zueinander in Bezug stehende Endpunkte und der hohen Wahrscheinlichkeit eines Zufallsbefundes, wird von keinem Dosiseffekt ausgegangen.

Dyspepsie

Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Dyspepsie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Dyspepsie (PT)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	114 (6,92)	2,78 [1,96; 3,95]	2,915 [2,026; 4,193]	4,43 [2,99; 5,87]	**< 0,0001**
Placebo	1.649	41 (2,49)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	51 (6,17)	2,21 [1,37; 3,58]	2,292 [1,387; 3,786]	3,38 [1,39; 5,37]	**0,0012**
Placebo 0,5 mg	824	23 (2,79)				
Semaglutid 1,0 mg	822	63 (7,66)	3,51 [2,10; 5,88]	3,721 [2,184; 6,342]	5,48 [3,41; 7,56]	**< 0,0001**
Placebo 1,0 mg	825	18 (2,18)				

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 ≥ 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.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 114 Patienten (6,92 %) mit Semaglutid + SoC-Behandlung der Studie SUSTAIN 6 und bei 41 Patienten (2,49 %) mit Placebo + SoC mindestens ein Dyspepsie-Ereignis aufgetreten. Dies entspricht einem RR von 2,78 [1,96; 3,95] sowie einer absoluten RD von 4,43 [2,99; 5,87] zuungunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p < 0,0001).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der jeweiligen Dosierungen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Zwar treten tendenziell bei höherer Dosis auch mehr gastrointestinale Nebenwirkungen auf, so war das Risiko für Dyspepsie mit einem RR von 3,51 [2,10; 5,88] im 1,0 mg-Arm höher als im 0,5 mg-Arm (RR = 2,21 [1,37; 3,58]), es liegt aber kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,1930) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Daher wird von keinem Dosiseffekt ausgegangen.

Abdominalschmerz

Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Abdominalschmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Abdominalschmerz (PT)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	84 (5,10)	1,24 [0,90; 1,69]	1,249 [0,900; 1,732]	0,97 [-0,46; 2,40]	0,1851
Placebo	1.649	68 (4,12)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	46 (5,57)	1,31 [0,85; 2,01]	1,329 [0,847; 2,086]	1,32 [-0,76; 3,41]	0,2544
Placebo 0,5 mg	824	35 (4,25)				
Semaglutid 1,0 mg	822	38 (4,62)	1,16 [0,73; 1,82]	1,163 [0,722; 1,874]	0,62 [-1,34; 2,58]	0,5466
Placebo 1,0 mg	825	33 (4,00)				

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 ≥ 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.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 84 Patienten (5,10 %) mit Semaglutid + SoC-Behandlung der Studie SUSTAIN 6 und bei 68 Patienten (4,12 %) mit Placebo + SoC mindestens ein Ereignis von Abdominalschmerz aufgetreten. Dies entspricht einem RR von 1,24 [0,90; 1,69] sowie einer absoluten RD von 0,97 [-0,46; 2,40] zuungunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (p = 0,1851). Es liegen somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen vor.

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen nach den jeweiligen Dosierungen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse. Ein Dosisunterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,6899) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Schmerzen Oberbauch

Tabelle 4-96: Ergebnisse für „Schmerzen Oberbauch“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Schmerzen Oberbauch (PT)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI] [85 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI] [85 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI] [85 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	77 (4,67)	1,98 [1,35; 2,89] [1,50; 2,62]	2,023 [1,368; 2,993] [1,518; 2,697]	2,31 [1,05; 3,56] [1,39; 3,23]	**0,0003**
Placebo	1.649	39 (2,37)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	35 (4,24)	1,75 [1,02; 3,00] [1,18; 2,60]	1,779 [1,018; 3,108] [1,181; 2,680]	1,81 [0,08; 3,54] [0,54; 3,08]	0,0539
Placebo 0,5 mg	824	20 (2,43)				
Semaglutid 1,0 mg	822	42 (5,11)	2,22 [1,30; 3,78] [1,50; 3,29]	2,284 [1,317; 3,962] [1,524; 3,423]	2,81 [0,99; 4,63] [1,47; 4,15]	**0,0026**
Placebo 1,0 mg	825	19 (2,30)				

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 ≥ 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.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 77 Patienten (4,67 %) mit Semaglutid + SoC-Behandlung der Studie SUSTAIN 6 und bei 39 Patienten (2,37 %) mit Placebo + SoC mindestens ein Ereignis für Schmerzen im Oberbauch aufgetreten. Dies entspricht einem RR von 1,98 [1,35; 2,89] sowie einer absoluten RD von 2,31 [1,05; 3,56] zuungunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p = 0,0003).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der jeweiligen Dosierungen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Zwar treten tendenziell bei höherer Dosis auch mehr gastrointestinale Nebenwirkungen auf, so war das Risiko für Schmerzen im Oberbauch mit einem RR von 2,22 [1,30; 3,78] [1 im 1,0 mg-Arm höher als im 0,5 mg-Arm (RR = 1,75 [1,02; 3,00]), es liegt aber kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,5315) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Daher wird von keinem Dosiseffekt ausgegangen.

Verminderter Appetit

Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Verminderter Appetit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Verminderter Appetit (PT)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	161 (9,77)	5,75 [3,87; 8,54]	6,268 [4,171; 9,421]	8,07 [6,51; 9,63]	**< 0,0001**
Placebo	1.649	28 (1,70)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	86 (10,41)	4,52 [2,77; 7,35]	4,924 [2,966; 8,173]	8,11 [5,78; 10,43]	**< 0,0001**
Placebo 0,5 mg	824	19 (2,31)				
Semaglutid 1,0 mg	822	75 (9,12)	8,36 [4,22; 16,59]	9,103 [4,527; 18,30]	8,03 [5,94; 10,13]	**< 0,0001**
Placebo 1,0 mg	825	9 (1,09)				

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 ≥ 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.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 161 Patienten (9,77 %) mit Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 28 Patienten (1,70 %) mit Placebo + SoC mindestens ein Ereignis für verminderten Appetit aufgetreten. Dies entspricht einem RR von 5,75 [3,87; 8,54] sowie einer absoluten RD von 8,07 [6,51; 9,63] zuungunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p < 0,0001). Bei der Interpretation dieses UE sollte allerdings beachtet werden, dass die Reduktion des Körpergewichts ein wichtiges Ziel in der Behandlung des T2DM darstellt und ein verminderter Appetit den Patienten hierbei hilft und somit nicht zwingend negativ empfunden wird.

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der jeweiligen Dosierungen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Zwar treten tendenziell bei höherer Dosis auch mehr gastrointestinale Nebenwirkungen auf, so war das Risiko für verminderten Appetit mit einem RR von 8,36 [4,22; 16,59] im 1,0 mg-Arm höher als im 0,5 mg-Arm (RR = 4,52 [2,77; 7,35]), es liegt aber kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,1588) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Daher wird von keinem Dosiseffekt ausgegangen.

Schweregrad, zeitliche Verteilung und Dauer gastrointestinaler UE

Schweregrad gastrointestinaler UE

Die berichteten gastrointestinalen Ereignisse waren sowohl unter Semaglutid-Behandlung als auch unter SoC + Placebo mehrheitlich vom Schweregrad mild bis moderat (siehe Tabelle 4-78, Abbildung 4-41).

Nur ein geringer Anteil an Patienten in den beiden Semaglutid + SoC-Armen berichtete schwere gastrointestinale Ereignisse und diese traten mit leicht erhöhter Prävalenz zu Beginn der Behandlung auf. Ein relativ konstanter Anteil an Patienten, die mit SoC + Placebo behandelt wurden, berichtete ebenfalls über den gesamten Studienverlauf hinweg gastrointestinale Ereignisse, die mehrheitlich vom Schweregrad mild waren.

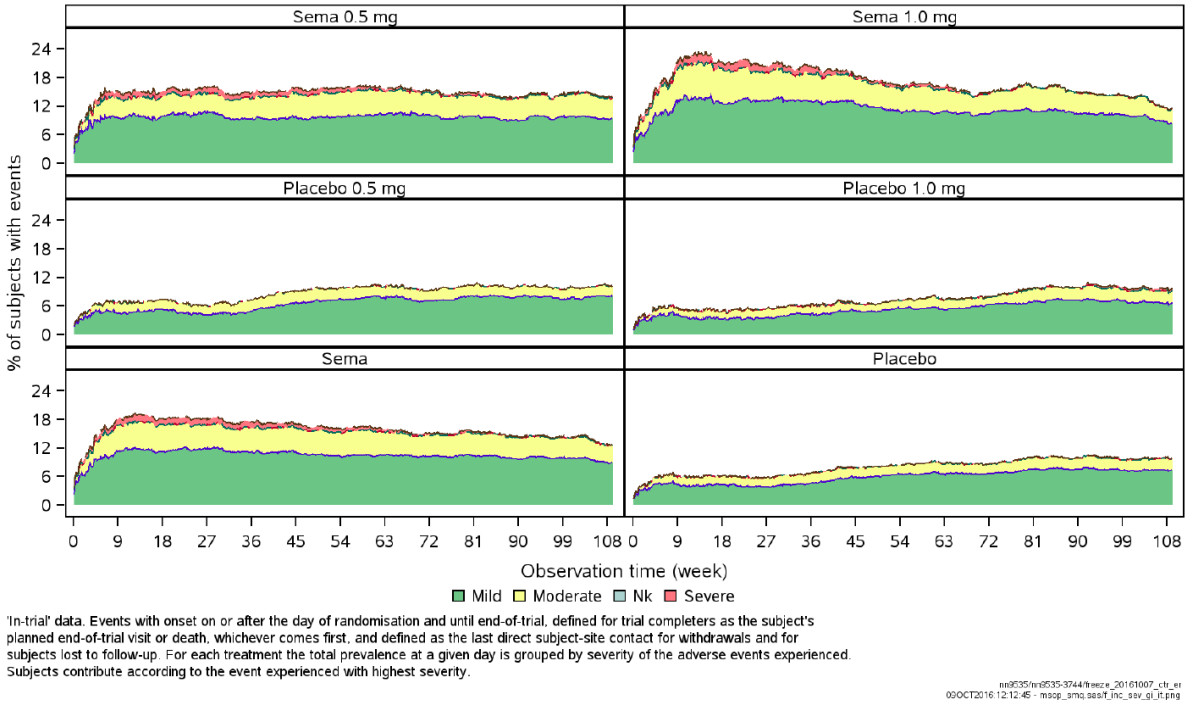


Abbildung 4-41: Prävalenz gastrointestinaler Ereignisse nach Behandlungswoche und Schweregrad nach *pre-defined MedDRA search*[14]

Zeitlicher Verlauf

Abbildung 4-42 zeigt den Anteil der Patienten, die gastrointestinale Ereignisse berichteten, über den Studienverlauf hinweg. Unter Semaglutid + SoC-Behandlung steigt der Anteil der Patienten mit gastrointestinalen UE von Studienbeginn bis Woche 12 auf etwa 20 % an, fällt danach jedoch bis Studienende kontinuierlich auf etwa 12 % ab. Der Anteil der Patienten, die unter Placebo + SoC gastrointestinale UE berichteten, liegt über den Studienverlauf hinweg relativ konstant bei etwa 6–10 %, sodass der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen über die Zeit geringer wird.

[14] Die *pre-defined MedDRA search* umfasste alle Begriffe aus dem SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“.

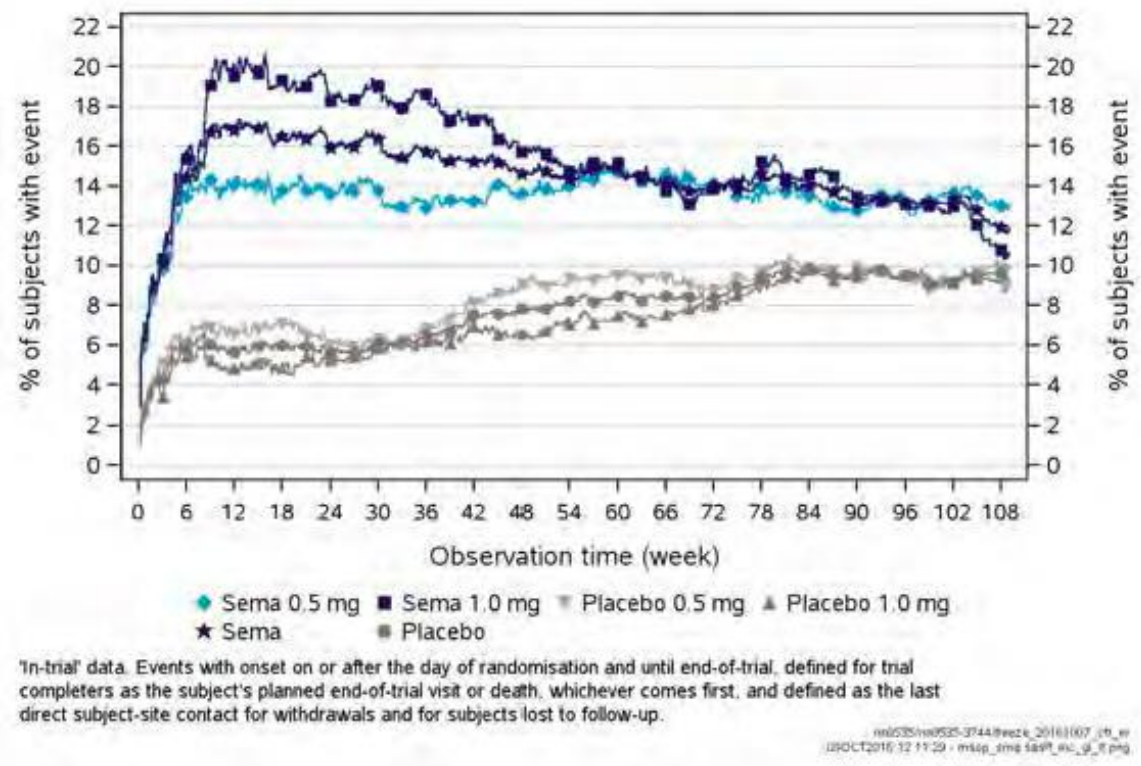


Abbildung 4-42: Prävalenz gastrointestinaler Ereignisse (*pre-defined MedDRA search*[15]) nach Behandlungswoche (FAS, *In-Trial*)

Dauer gastrointestinaler UE

Die mediane Dauer der gastrointestinalen UE Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen und Abdominalschmerz betrug zwischen 2 und 8 Tagen, wobei die Dauer unter Semaglutid-Behandlung (beide Dosierungen) und SoC + Placebo ähnlich war (siehe Tabelle 4-98). Im 1,0 mg Semaglutid-Arm berichteten mehr Patienten länger andauernde Übelkeit als im 0,5 mg Semaglutid-Arm und unter SoC + Placebo, was am höheren 75 %-Perzentil deutlich wird. Ereignisse wie Obstipation, Dyspepsie und Abdominalschmerz dauerten im Mittel sowohl unter Semaglutid als auch unter Placebo zwischen 5–44 Tage an. Insgesamt waren die Ereignisse von vorübergehender Natur und nach Beenden der Behandlung reversibel.

[15] Die *pre-defined MedDRA search* umfasste alle Begriffe aus dem SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“.

Tabelle 4-98: Kaplan-Meier-Schätzer für die Dauer gastrointestinaler UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Dauer gastrointestinaler UESI [Tage]						
SUSTAIN 6 (FAS, *In-trial*)	**Hauptanalyse**		**Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung**			
PT	**Semaglutid**	**Placebo**	**Semaglutid 0,5 mg**	**Placebo 0,5 mg**	**Semaglutid 1,0 mg**	**Placebo 1,0 mg**
	n (E) 25 % Median 75 %	**n (E) 25 % Median 75 %**	**n (E) 25 % Median 75 %**	**n (E) 25 % Median 75 %**	**n (E) 25 % Median 75 %**	**n (E) 25 % Median 75 %**
	N = 1.648	**N = 1.649**	**N = 826**	**N = 824**	**N = 822**	**N = 825**
Übelkeit	323 (518) 2 6 57	129 (174) 1 4 29	143 (233) 1 4 29	62 (79) 1 6 38	180 (285) 2 8 68	67 (95) 1 4 18
Diarrhö	299 (530) 2 4 20	185 (274) 2 3 14	148 (279) 2 4 18	98 (161) 2 3 8	151 (251) 2 4 21	87 (113) 2 4 16
Erbrechen	209 (301) 1 2 12	77 (96) 1 2 4	87 (128) 1 3 14	43 (53) 1 1 4	122 (173) 1 2 10	34 (43) 1 2 4
Obstipation	127 (151) 6 32 347	74 (81) 5 18 394	47 (53) 7 44 570	38 (43) 6 31 257	80 (98) 5 29 288	36 (38) 5 16 545
Dyspepsie	114 (156) 3 16 104	41 (44) 3 40 335	51 (68) 2 13 84	23 (25) 4 44 294	63 (88) 3 24 108	18 (19) 2 39 396
Abdominalschmerz	84 (102) 3 12 49	68 (78) 3 7 98	46 (56) 4 13 63	35 (40) 3 16 205	38 (46) 3 10 49	33 (38) 3 5 45
Oberbauchschmerz	77 (90) 1 6 49	39 (56) 1 2 17	35 (37) 2 5 39	20 (23) 1 2 5	42 (53) 1 6 62	19 (33) 1 3 30
Verminderter Appetit	161 (185) 32 126 610	28 (31) 17 86 417	86 (97) 40 98 398	19 (21) 36 86 402	75 (88) 20 163 715	9 (10) 15 35 747

Kumulative Wahrscheinlichkeiten wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzer geschätzt. Die Dauer, die den Wahrscheinlichkeiten 25 %, 50 % (Median) und 75 % in der geschätzten Verteilung entsprechen, wurde mittels verallgemeinerter inverser Verteilungsfunktion berechnet.
MedDRA Version 18.0: 15.3.1.96

Gesamtfazit zu gastrointestinalen UE

In der Gesamtschau treten gastrointestinale UE vermehrt bei der Behandlung mit Semaglutid + SoC und dabei insbesondere in der 1,0 mg Semaglutid-Dosierung auf. Hierbei handelt es sich um eine typische und bereits bekannte Nebenwirkung der GLP-1 Analoga. Da sich diese UE gegenseitig bedingen und verstärken können, sollten sie auch nur gemeinsam betrachtet werden. Tabelle 4-78 zeigt, dass die gastrointestinalen UE mehrheitlich von milder Intensität waren und nur selten schwer. Die UE sind in der Regel gut behandelbar und von vorübergehender Dauer.

4.3.1.3.1.4.2.4 Reaktionen an der Injektionsstelle

Tabelle 4-99: Ergebnisse für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Reaktionen an der Injektionsstelle (pre-defined MedDRA search)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Hauptanalyse (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.648	17 (1,03)	0,81 [0,43; 1,53]	0,808 [0,425; 1,537]	-0,24 [-0,97; 0,49]	0,6251
Placebo	1.649	21 (1,27)				
Sensitivitätsanalyse: Analyse nach Semaglutid-Dosierung (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	826	8 (0,97)	0,89 [0,34; 2,29]	0,886 [0,340; 2,307]	-0,12 [-1,10; 0,85]	0,8134
Placebo 0,5 mg	824	9 (1,09)				
Semaglutid 1,0 mg	822	9 (1,09)	0,75 [0,32; 1,78]	0,750 [0,314; 1,790]	-0,36 [-1,44; 0,72]	0,6616
Placebo 1,0 mg	825	12 (1,45)				

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 ≥ 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.

Post-hoc Analyse

Hauptanalyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 17 Patienten (1,03 %) mit Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 21 Patienten (1,27 %) mit Placebo + SoC mindestens eine Reaktion an der Injektionsstelle aufgetreten. Dies entspricht einem RR von 0,81 [0,43; 1,53] sowie einer absoluten RD von -0,24 [-0,97; 0,49] zuungunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (p = 0,6251). Es liegen somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen vor.

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen nach den jeweiligen Dosierungen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse. Ein Dosisunterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Es liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Behandlungsdosis vor (Interaktions-p-Wert = 0,8011) (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Keiner der Endpunkte lieferte Hinweise auf einen relevanten Unterschied zwischen den einzelnen Semaglutid-Dosierungen (0,5 mg vs. 1 mg). Die Darstellung der Subgruppen erfolgt daher im vorliegenden Dossier entsprechend der Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1.3.1 und der primären Analyse von SUSTAIN 6 auf Grundlage der gepoolten Semaglutid- bzw. Placebo-Arme (Hauptanalyse).

Im Dossier werden alle *a priori* definierten Subgruppenanalysen dargestellt. Laut statistischem Analyseplan waren Subgruppenanalysen nur für den primären Endpunkt „MACE“ *a priori* definiert (Tabelle 4-100, schwarzer Punkt). Zusätzlich werden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach den Kriterien Alter, Geschlecht, Region und Krankheitsschwere sowie nach den Stratifizierungsfaktoren der Studie dargestellt.

Demnach wurden folgende Subgruppenanalysen analysiert:

Analysierte Subgruppen

Entsprechend den Vorgaben des Nutzendossiers werden für die vorliegende Nutzenbewertung für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach folgenden Kategorien dargestellt:

- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre),
- Geschlecht (m / w),

- Geographischer Region 1 (Europa / Rest der Welt),
- Geographische Region 2 (OECD / nicht OECD) und
- Krankheitsschwere (Baseline HbA_{1c}-Wert < 8 / ≥ 8 %).

Zusätzlich werden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach den folgenden Stratifizierungsfaktoren abgebildet:

- CV-Erkrankung zu Baseline (klinisch / subklinisch),
- Schweren Nierenfunktionsstörung mit GFR < 30 mL/min/1,73m^2 per MDRD zu Baseline (ja / nein),
- Insulintherapie zu Baseline (ja / nein) und
- Semaglutid-Dosis während der Studie (0,5 mg / 1,0 mg).

Für den primären Endpunkt „MACE“ werden alle weiteren *a priori* definierten Subgruppenanalysen dargestellt:

- BMI (≤ 30 kg/m^2 / > 30 kg/m^2),
- HbA_{1c}-Wert (≤ 8,5 % / > 8,5 %),
- Diabetesdauer (≤ 10 Jahre / > 10 Jahre),
- Region (EU (Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Italien, Polen, Spanien, Großbritannien) / USA (Rest der Welt (Algerien, Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, Israel, Malaysia, Mexiko, Russische Föderation, Thailand, Taiwan),
- Abstammung (kaukasisch / schwarz oder afroamerikanisch / asiatisch / „andere“),
- Ethnizität definiert als Hispanisch oder Latino (ja / nein),
- Chronische Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II-III (ja / nein),
- Kardiovaskuläre Erkrankung zu Baseline (klinisch / subklinisch),
- Insulin-Behandlung zu Baseline (kein Insulin / Basalinsulin / Mischinsuline),
- Schwere oder moderate Nierenfunktionsstörung mit GFR < 60 mL/min/1,73 m^2 per MDRD zu Baseline (ja / nein);
- Schwere Nierenfunktionsstörung mit GFR < 30 mL/min/1,73 m^2 per CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) (ja / nein) und

- Schwere oder moderate Nierenfunktionsstörung mit GFR < 60 mL/min/1,73 m^2 per CKD-EPI (ja / nein)

Eine Matrix aller *a priori* und *post-hoc* analysierten Subgruppen ist als Übersicht in Tabelle 4-100 dargestellt.

Tabelle 4-100: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte der Studie SUSTAIN 6

SUSTAIN 6														
Endpunkt	**Demographie**					**Region**		**Krankheitsschwere**						
	Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (m / w)**	**BMI (≤ 30 kg/m² / > 30 kg/m²)**	**Abstammung (kaukasisch/ schwarz oder afro-amerikanisch / asiatisch / andere)**	**Ethnie (hispanisch oder Latino)**	**Region 1 (Europa / Rest der Welt)**	**Region 2 (OECD / nicht OECD)**	**Baseline HbA_{1c} (< 8 / ≥ 8 %)**	**Diabetesdauer (≤ 10 Jahre / > 10 Jahre)**	**Baseline CV-Erkrankun[1] (klinisch / subklinisch)**	**Chronische Herzinsuffizienz NYHA II-III (ja / nein)**	**Baseline GFR[1] (< 30 / ≥ 30 mL/min/ 1,73 m² per MDRD)**	**Baseline Therapie mit Insulin[1] (ja /nein)**	**Behandlungsdosis[1] (0,5 mg / 1,0 mg)**
Mortalität														
Gesamtmortalität[2]	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Kardiovaskulärer Tod[2]	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Morbidität														
MACE[2] (primärer Endpunkt)	●	●	●	●	●	●[3]	○	●[4]	●	●	●	●[5]	●[6]	○
Nicht tödlicher Schlaganfall[2]	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Nicht tödlicher Myokardinfarkt[2]	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris[2]	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○

SUSTAIN 6														
Endpunkt	**Demographie**					**Region**		**Krankheitsschwere**						
	Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (m / w)**	**BMI (≤ 30 kg/m² / > 30 kg/m²)**	**Abstammung (kaukasisch/ schwarz oder afro-amerikanisch / asiatisch / andere)**	**Ethnie (hispanisch oder Latino)**	**Region 1 (Europa / Rest der Welt)**	**Region 2 (OECD / nicht OECD)**	**Baseline HbA_{1c} (< 8 / ≥ 8 %)**	**Diabetesdauer (≤ 10 Jahre / > 10 Jahre)**	**Baseline CV-Erkrankun[1] (klinisch / subklinisch)**	**Chronische Herzinsuffizienz NYHA II-III (ja / nein)**	**Baseline GFR[1] (< 30 / ≥ 30 mL/min/ 1,73 m² per MDRD)**	**Baseline Therapie mit Insulin[1] (ja /nein)**	**Behandlungsdosis[1] (0,5 mg / 1,0 mg)**
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz[2]	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Koronare Revas-kularisierung[2]	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Transiente ischämische Attacke[2]	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Nephropathie[2]	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie[2]	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Änderung des HbA_{1c} bis Woche 104	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Änderung des Körpergewichts bis Woche 104	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○

SUSTAIN 6														
Endpunkt	**Demographie**					**Region**		**Krankheitsschwere**						
	Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (m / w)**	**BMI (≤ 30 kg/m² / > 30 kg/m²)**	**Abstammung (kaukasisch/ schwarz oder afro-amerikanisch / asiatisch / andere)**	**Ethnie (hispanisch oder Latino)**	**Region 1 (Europa / Rest der Welt)**	**Region 2 (OECD / nicht OECD)**	**Baseline HbA_{1c} (< 8 / ≥ 8 %)**	**Diabetesdauer (≤ 10 Jahre / > 10 Jahre)**	**Baseline CV-Erkrankun[1] (klinisch / subklinisch)**	**Chronische Herzinsuffizienz NYHA II-III (ja / nein)**	**Baseline GFR[1] (< 30 / ≥ 30 mL/min/ 1,73 m² per MDRD)**	**Baseline Therapie mit Insulin[1] (ja /nein)**	**Behandlungsdosis[1] (0,5 mg / 1,0 mg)**
Schilddrüsen-erkrankung[2]	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Pankreatitis[2]	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität														
SF-36	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Sicherheit														
Gesamtraten (UE; SUE; Abbruch aufgrund von UE)	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
UE speziellen Interesses (UESI)	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○

1: Stratifizierungsfaktor; 2: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee
3: Für den primären Endpunkt *a priori* definiert und ergänzend dargestellt: USA vs. EU vs. Rest der Welt
4: Für den primären Endpunkt *a priori* definiert und ergänzend dargestellt: ≤ 8,5 % / > 8,5 %
5: Für den primären Endpunkt *a priori* definiert und ergänzend dargestellt: „Schwere oder moderate Nierenfunktionsstörung mit GFR < 60 mL/min/1,73 m² per MDRD (ja/nein)“ sowie „Schwere oder moderate Nierenfunktionsstörung mit GFR < 60 mL/min/1,73 m² per CKD-EPI (ja/nein)“
6: Für den primären Endpunkt *a priori* definiert und ergänzend dargestellt: Kein Insulin / Basalinsulin / Prä-Mix Insulin

●: *A priori* geplante Subgruppenanalyse; ○: *Post-hoc* für das Nutzendossier durchgeführte Subgruppenanalyse; -.: nicht durchgeführt (trifft auf Subgruppenanalysen zu, die nur für den primären Endpunkt *a priori* geplant waren)

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle betrachteten Subgruppen dargestellt. Anschließend werden die Ergebnisse für Subgruppenanalysen, für die ein statistisch signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorlag ausführlich dargestellt. Die Subgruppenanalysen sind rein explorativ zu interpretieren.

Subgruppenanalysen sollen die Konsistenz des Gesamtergebnisses über verschiedene, möglichst präspezifizierte Subgruppen hinweg überprüfen. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. Patientencharakteristika oder klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen könnten, untersucht.

Es besteht allgemeiner wissenschaftlicher Konsens darüber, dass die Interpretation von Subgruppenanalysen Einschränkungen unterliegt. Besonders kritisch sind dabei *post-hoc* durchgeführte Analysen zu bewerten. Für die Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen sollte Folgendes berücksichtigt werden:

Zur Durchführung einer Metaanalyse über verschiedene Studien hinweg gibt der G-BA Subgruppenanalysen für die einzelnen Studien vor. Grenzwerte für den Interaktions-p-Wert sind laut IQWiG-Methodenpapier 4.2 nur in Zusammenhang mit Metaanalysen erwähnt. Hier wird der Grenzwert von < 0,2 als Hinweis auf eine Effektmodifikation verstanden. Das Methodenpapier des IQWiG beschreibt in Bezug auf einzelne Studien, dass

> *„… im Allgemeinen post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen auf Studienebene kritisch zu interpretieren sind…“[34].*

Im vorliegenden Fall handelt es sich nur um eine Studie, sodass keine Metaanalyse durchgeführt werden kann. In diesem Kontext gibt es daher verschiedene Limitierungen für die Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Ebene dieser einzelnen Studie.

Gemäß IQWiG-Methodenpapier 5.0, das ausschließlich einen Grenzwert von 0,05 als Beleg für eine Effektmodifikation berücksichtigt, werden im vorliegenden Dossier lediglich die Ergebnisse von Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von < 0,05 dargestellt [34].

Bei der Beurteilung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollte ferner die mit multiplem 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 Test aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führen.

Bei den unter Abschnitt 4.3.1.3.2 aufgeführte Ergebnissen handelt es sich um insgesamt bis zu 410 Tests auf Interaktion. 5 % der Tests, d. h. 21 Interaktionstests, sind somit potentiell falsch positiv. 15 der Tests weisen einen p-Wert < 0,05 auf, d. h. die Anzahl positiver Interaktionstests liegt weit unter der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl. Außerdem zeigte sich für keinen der untersuchten potentiellen Einflussfaktoren ein konsistenter Effekt über mehrere Endpunkte hinweg. Damit ist die Aussagekraft der vorliegenden positiven Interaktions-p-Werte insgesamt äußert gering und darf nicht konfirmatorisch gewertet werden. Aus diesem Grund wird die Gesamtpopulation und primäre Analyse der Studie SUSTAIN 6 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Bei der Interpretation der Resultate sollten zudem auch kleine Fallzahlen innerhalb der Subgruppen berücksichtigt werden.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Tabelle 4-101: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus *a priori* definierten Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „MACE“ (SUSTAIN 6)

SUSTAIN 6 (FAS, *In trial*) **Primärer Endpunkt: MACE (Hauptanalyse)**	
Subgruppe	**Interaktions-p-Wert[1]**
Geschlecht (m / w)	0,4516
Alter[2] (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)	0,9489
BMI[2] (≤ 30 kg/m^2 / > 30 kg/m^2)	0,1597
HbA_{1c}[2] (≤ 8,5 % / > 8,5 %)	0,9350
Diabetesdauer[2] (≤ 10 Jahre / > 10 Jahre)	0,9894
Region: - EU (Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Italien, Polen, Spanien, Großbritannien) - USA - Rest der Welt (Algerien, Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, Israel, Malaysia, Mexiko, Russische Föderation, Thailand, Taiwan)	0,5768
Abstammung (kaukasisch / schwarz / afroamerikanisch / asiatisch /„andere“)	0,8793
Ethnizität definiert als Hispanic oder Latino (ja / nein)	0,7978
Chronische Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II-III[2] (ja / nein)	0,0915
Kardiovaskuläre Erkrankung[2] (klinisch / subklinisch)	0,4927
Insulin-Behandlung[2] (kein Insulin / Basalinsulin / Prä-Mix-Insulin)	0,1164
Schwere Nierenfunktionsstörung mit GFR < 30 mL/min/1,73 m^2 per MDRD[2] (ja / nein)	0,9769
Schwere oder moderate Nierenfunktionsstörung mit GFR < 60 mL/min/1,73 m^2 per MDRD[2] (ja / nein)	0,3679

SUSTAIN 6 (FAS, *In trial*) **Primärer Endpunkt: MACE (Hauptanalyse)**	
Subgruppe	**Interaktions-p-Wert[1]**
Schwere oder moderate Nierenfunktionsstörung mit GFR < 60 mL/min/1,73 m^2 per CKD-EPI[2] (ja / nein)	0,924
1: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes. 2: Bezogen auf den Baseline-Wert	

Für keine der *a priori* für den primären Endpunkt „MACE“ für die Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Hauptanalyse) definierten Subgruppenanalysen liegt ein signifikanter Interaktionstest (p < 0,05) vor.

Tabelle 4-102: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Krankheitsschwere pro Endpunkt (SUSTAIN 6, Hauptanalyse: Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen)

SUSTAIN 6 (FAS, *In trial*)	**Interaktions-p-Wert[1]**				
Endpunkt	**Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht (m / w)**	**Region 1 (Europa / Rest der Welt)**	**Region 2 (OECD / nicht OECD)**	**Baseline HbA_{1c} (< 8 / ≥ 8 %)**
Mortalität					
Gesamtmortalität[2]	0,1142	0,2348	0,6257	0,8214	0,9757
Kardiovaskulärer Tod[2]	0,1642	0,4644	0,2389	0,8035	0,7570
Morbidität					
MACE[2]	0,9489	0,4516	0,5575	0,8103	0,8014
Nicht tödlicher Schlaganfall[2]	0,2664	0,7431	0,9645	0,9397	0,3446
Nicht tödlicher Myokardinfarkt[2]	0,3128	0,3353	0,7270	0,9809	0,9648
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris[2]	0,3253	0,3488	0,8358	0,2169	0,9751
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz[2]	0,0951	0,5501	0,3905	0,0833	0,8842
Koronare Revaskularisierung	0,4171	0,3895	0,9804	0,1250	0,6554
Transiente ischämische Attacke[2]	0,9643	**0,0264**	0,9845	0,9891	0,3013

SUSTAIN 6 (FAS, *In trial*)	**Interaktions-p-Wert[1]**				
Endpunkt	**Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht (m / w)**	**Region 1 (Europa / Rest der Welt)**	**Region 2 (OECD / nicht OECD)**	**Baseline HbA_{1c} (< 8 / ≥ 8 %)**
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie[3]	0,6727	0,4182	0,9909	**0,0400**	0,2200
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie[2]	0,9553	0,4616	0,2528	0,9047	0,0829
Änderung des HbA_{1c} bis Woche 104	0,1143	0,3797	0,0618	**0,0053**	**0,0199**
Änderung des Körpergewichts bis Woche 104	0,3542	0,1697	0,6484	0,5353	0,1320
Schilddrüsenerkrankung[2]	0,3556	0,1278	0,1254	0,3835	0,6751
Pankreatitis[2]	0,2041	0,1315	0,0928	0,7699	0,6892
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36-PCS	0,1860	0,7414	0,7757	0,6046	0,9242
SF-36-MCS	0,5190	0,3496	0,2453	0,1837	0,4080
SF-36v2 - Körperliche Funktionsfähigkeit	0,7845	0,8343	0,2642	0,4230	0,6281
SF-36v2 - Körperliche Rollenfunktion	0,1694	0,6812	0,9480	0,9813	0,9895
SF-36v2 – Körperlicher Schmerz	0,3766	0,0757	0,3878	0,2557	0,4907
SF-36v2 - Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,0938	0,9332	0,8978	0,9031	0,6378
SF-36v2 -Vitalität	0,8664	0,5888	0,5071	0,3131	0,5082
SF-36v2 - Soziale Funktionsfähigkeit	0,3087	0,3074	0,0745	0,1610	0,2205
SF-36v2 - Emotionale Rollenfunktion	0,4512	0,9207	0,3487	0,7293	0,7058
SF-36v2 - Psychisches Wohlbefinden	0,6434	0,2437	0,5647	0,1505	0,5107

SUSTAIN 6 (FAS, *In trial*)	**Interaktions-p-Wert[1]**				
Endpunkt	**Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht (m / w)**	**Region 1 (Europa / Rest der Welt)**	**Region 2 (OECD / nicht OECD)**	**Baseline HbA_{1c} (< 8 / ≥ 8 %)**
Sicherheit					
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0,3296	0,9609	0,2937	0,5652	0,9341
Unerwünschte Ereignisse (UE)	0,7606	0,1331	0,3472	0,4076	0,9430
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,1109	0,2300	0,7448	0,6371	0,5402
Schwere Hypoglykämie	0,1061	0,4946	**0,0215**	0,6422	0,6970
Nicht schwere sympt., Hypo-glykämie (PG < 56 mg/dL)	0,0598	0,0954	0,1764	0,5116	0,2604
Herzinsuffizienz	0,6647	0,7120	0,2914	0,7623	0,6290
Koronare Arterien-erkrankung	0,7725	0,9528	0,6897	0,3973	0,2974
Koronararterien-bypass	**0,0412**	0,1147	0,6882	0,7654	0,4051
Periphere Revas-kularisierung	0,1984	0,5918	0,5864	0,9812	0,7904
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts (SOC)	0,4429	0,8271	0,6881	0,6324	0,9664
Übelkeit	**0,0438**	0,9247	0,4973	0,8286	0,9928
Diarrhö	0,6468	0,4845	0,1575	0,0547	0,3558
Erbrechen	0,8074	0,6675	0,7629	0,2401	0,6597
Obstipation	0,4073	0,7089	0,6763	0,2860	0,1859
Dyspepsie	0,5982	0,0525	0,2789	0,9956	0,8527
Abdominalschmerz	0,4511	0,8850	0,4253	0,6527	0,1458
Schmerzen Oberbauch	0,9943	0,8248	0,3648	0,1350	0,4302
Verminderter Appetit	0,3233	0,5731	0,2070	0,9681	0,6147
Reaktionen an der Injektionsstelle	0,6591	0,1087	0,0959	0,7473	0,2353

SUSTAIN 6 (FAS, *In trial*)	**Interaktions-p-Wert[1]**				
Endpunkt	**Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht (m / w)**	**Region 1 (Europa / Rest der Welt)**	**Region 2 (OECD / nicht OECD)**	**Baseline HbA_{1c} (< 8 / ≥ 8 %)**

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

2: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (Event Adjudication Committee, EAC)

Post-hoc Analyse

Tabelle 4-103: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus Subgruppenanalysen nach Stratifizierungsfaktoren pro Endpunkt (SUSTAIN 6, Hauptanalyse: Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen)

SUSTAIN 6 (FAS, *In trial*)	**Interaktions-p-Wert[1]**			
Endpunkt	**Baseline CV-Erkrankung (klinisch / subklinisch)**	**Baseline GFR (< 30 / ≥ 30 mL/min/ 1,73 m² per MDRD)**	**Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein)**	**Behandlungsdosis (0,5 mg /1,0 mg)**
Mortalität				
Gesamtmortalität[2]	0,8301	0,4329	0,2870	0,5612
Kardiovaskulärer Tod[2]	0,6082	0,9201	0,1749	0,8678
Morbidität				
MACE[2]	0,4927	0,9769	0,0630	0,8028
Nicht tödlicher Schlaganfall[2]	0,3479	0,7788	0,8758	0,6837
Nicht tödlicher Myokardinfarkt[2]	0,1824	0,8885	**0,0393**	0,3844
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris[2]	0,6110	0,9875	0,9819	0,7237
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz[2]	0,8469	0,9311	0,7768	0,3394
Koronare Revaskularisierung[2]	0,4380	0,9757	0,1775	0,7572
Transiente ischämische Attacke[2]	0,9865	0,9910	0,9373	0,8480
Nephropathie[2]	0,7163	0,2375	0,1553	0,5788
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie[2]	0,0950	0,5534	0,9778	0,9099

SUSTAIN 6 (FAS, *In trial*)	**Interaktions-p-Wert[1]**			
Endpunkt	**Baseline CV-Erkrankung (klinisch / subklinisch)**	**Baseline GFR (< 30 / ≥ 30 mL/min/ 1,73 m² per MDRD)**	**Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein)**	**Behandlungsdosis (0,5 mg /1,0 mg)**
Änderung des HbA_{1c} bis Woche 104	0,3084	0,9651	0,3252	**< 0,0001**
Änderung des Körpergewichts bis Woche 104	0,9196	0,2084	0,0383	**0,0004**
Schilddrüsen-erkrankung[2]	0,3367	n.a.	0,1360	**0,0250**
Pankreatitis[2]	0,2630	0,6779	0,6749	0,0563
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SF-36-PCS	0,0623	0,7463	**0,0242**	0,1602
SF-36-MCS	0,7441	0,4833	0,4529	0,2507
SF-36v2 - Körperliche Funktionsfähigkeit	0,1601	0,5320	0,3088	0,1848
SF-36v2 - Körperliche Rollenfunktion	0,0761	0,2369	**0,0386**	0,5421
SF-36v2 - Körperlicher Schmerz	0,4514	0,6637	0,1912	0,1411
SF-36v2 - Allgemeine Gesundheitswahr-nehmung	0,3329	0,4355	**0,0038**	0,3971
SF-36v2 - Vitalität	0,6685	0,4735	0,1106	0,1424
SF-36v2 - Soziale Funktionsfähigkeit	0,6109	0,7817	0,2305	0,1169
SF-36v2 - Emotionale Rollenfunktion	0,7774	0,1648	0,2305	0,6250
SF-36v2 - Psychisches Wohlbefinden	0,4185	0,7578	0,6085	0,1951
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	0,9033	0,4841	0,5077	0,6075
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0,6609	0,6367	0,9451	0,4956

SUSTAIN 6 (FAS, *In trial*)	**Interaktions-p-Wert[1]**			
Endpunkt	**Baseline CV-Erkrankung (klinisch / subklinisch)**	**Baseline GFR (< 30 / ≥ 30 mL/min/ 1,73 m^2 per MDRD)**	**Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein)**	**Behandlungsdosis (0,5 mg /1,0 mg)**
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,5172	0,8230	0,7493	0,8652
Schwere Hypoglykämie	0,3703	n.a.	0,7398	0,1081
Nicht schwere sympt. Hypo-glykämie (PG < 56 mg/dL)	0,0214	0,2069	0,6803	0,6576
Herzinsuffizienz	0,8590	0,1617	0,1939	0,6248
Koronare Arterien-erkrankung	0,0263	0,1380	0,4887	0,5945
Koronararterien-bypass	0,4296	0,2389	0,7530	0,8586
Periphere Revas-kularisierung	0,8287	0,5966	0,5421	0,9292
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts (SOC)	0,7083	0,8947	0,7111	0,5438
Übelkeit	0,9940	0,0773	0,8302	0,3457
Diarrhö	0,7561	0,5583	0,3348	0,4112
Erbrechen	0,5889	0,5974	0,1517	**0,0210**
Obstipation	0,9304	0,8511	0,3745	**0,0356**
Dyspepsie	0,4453	0,1914	0,3723	0,1930
Abdominalschmerz	0,9967	0,9422	0,8333	0,6899
Schmerzen Oberbauch	0,5812	0,4108	0,7500	0,5315
Verminderter Appetit	0,2902	0,3809	0,4091	0,1588
Reaktionen an der Injektionsstelle	0,3335	0,0620	0,9196	0,8011

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

2: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee*, EAC).

Post-hoc Analyse.

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest

Ergebnisse für Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Krankheitsschwere

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht (männlich / weiblich) für den Endpunkt „transiente ischämische Attacke“ (SUSTAIN 6)

Transiente ischämische Attacke (adjudiziert) nach Geschlecht				
Behandlung	**N**	**n (%)**	**Hazard Ratio[1] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interaktions-p-Wert[2]: 0,0264)				
männlich (FAS; *In-trial*)				
Semaglutid	1.013	3 (0,30)	0,292 [0,080; 1,062]	0,0616
Placebo	689	10 (1,01)		
weiblich (FAS; *In-trial*)				
Semaglutid	635	7 (1,10)	2,428 [0,628; 9,390]	0,1986
Placebo	660	3 (0,45)		

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.
Post-hoc Analyse.

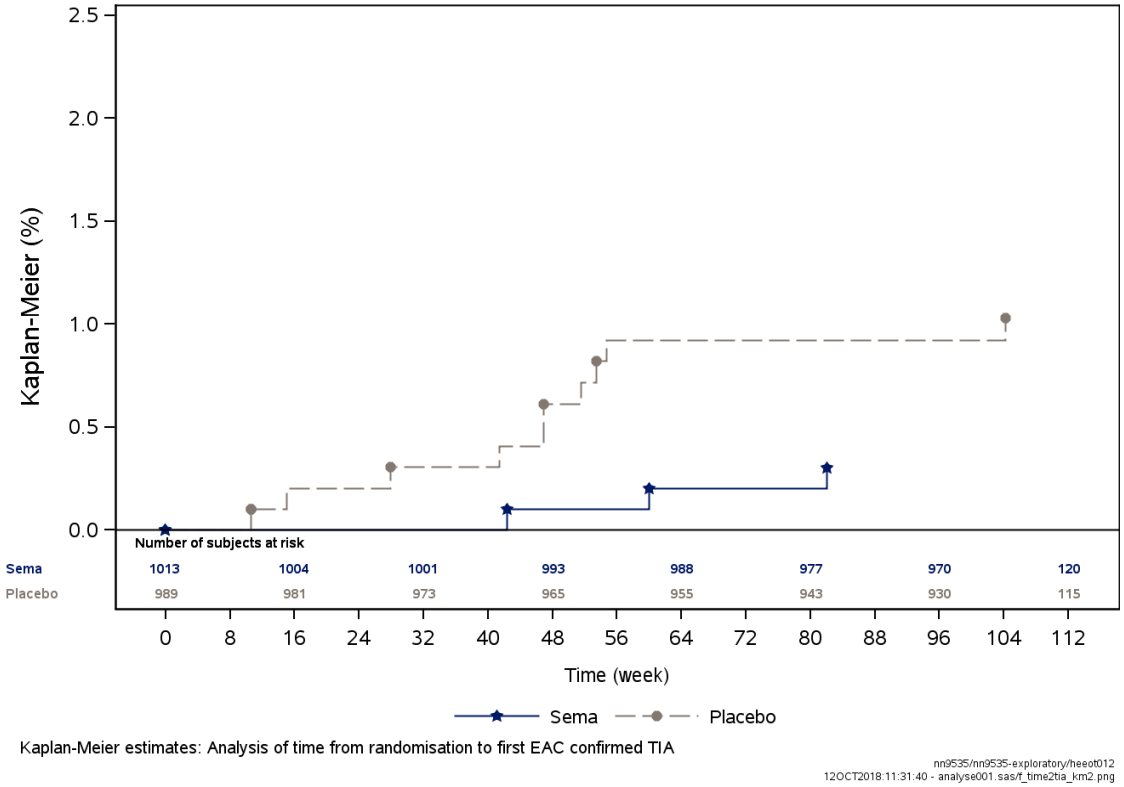


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten transienten ischämischen Attacke (Geschlecht: männlich) (FAS, *In-Trial*)

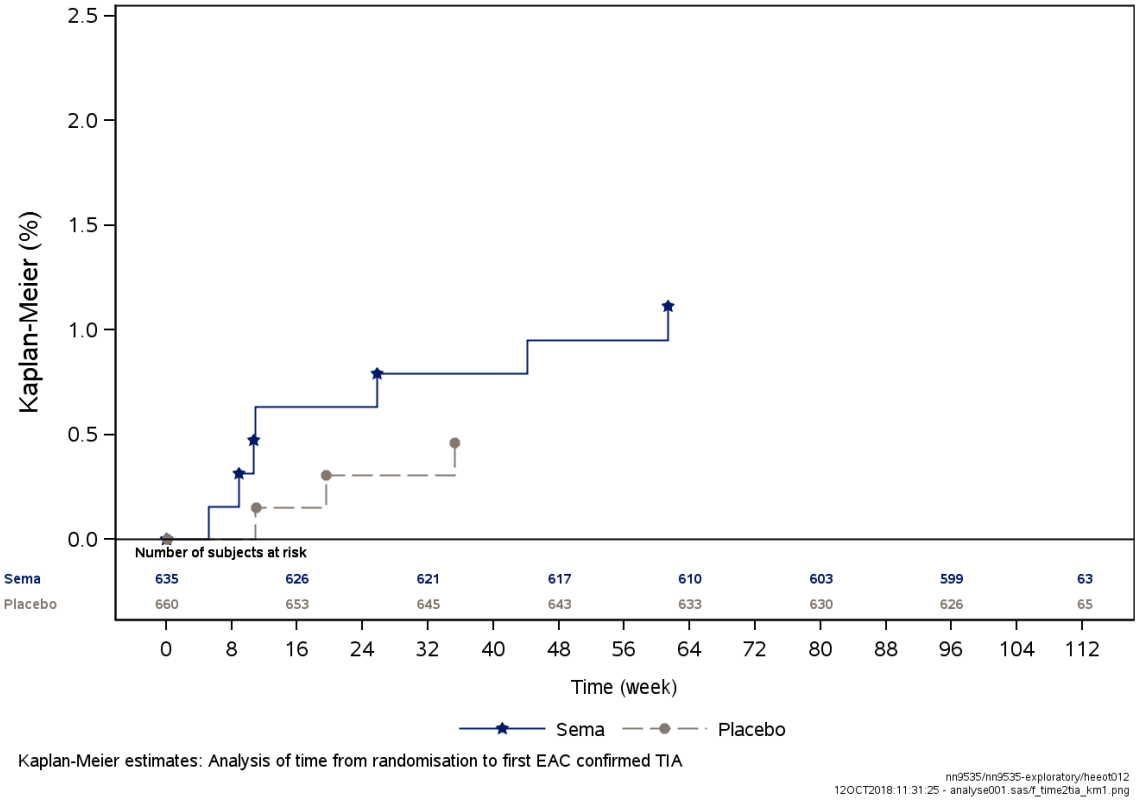


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten transienten ischämischen Attacke (Geschlecht: weiblich) (FAS, *In-Trial*)

Für den Endpunkt „transiente ischämische Attacke“ (TIA) waren die Effektschätzer nach Geschlecht nicht gleichgerichtet. So zeigt sich für männliche Patienten ein numerischer Vorteil zugunsten von Semaglutid + SoC, für weibliche Patienten dagegen ein Behandlungsunterschied zuungunsten von Semaglutid + SoC. Der Behandlungsuntreschied zu Placebo war jedoch in keiner der beiden Gruppen signifikant. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region ausgegangen.

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 2 (OECD / nicht OECD) für den Endpunkt „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ (SUSTAIN 6)

Nephropathie (adjudiziert) nach Region (OECD)				
Behandlung	**N**	**n (%)**	**Hazard Ratio[1] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interaktions-p-Wert[2]: 0,0400)				
OECD (FAS; *In-trial*)				
Semaglutid	1.174	47 (4,00)	0,777 [0,529; 1,142]	0,1991
Placebo	1.136	58 (5,11)		

Nephropathie (adjudiziert) nach Region (OECD)				
Behandlung	**N**	**n (%)**	**Hazard Ratio[1] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Nicht OECD (FAS; *In-trial*)				
Semaglutid	474	15 (3,16)	0,372 [0,206; 0,670]	**0,0010**
Placebo	513	42 (8,19)		

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.

Post-hoc Analyse

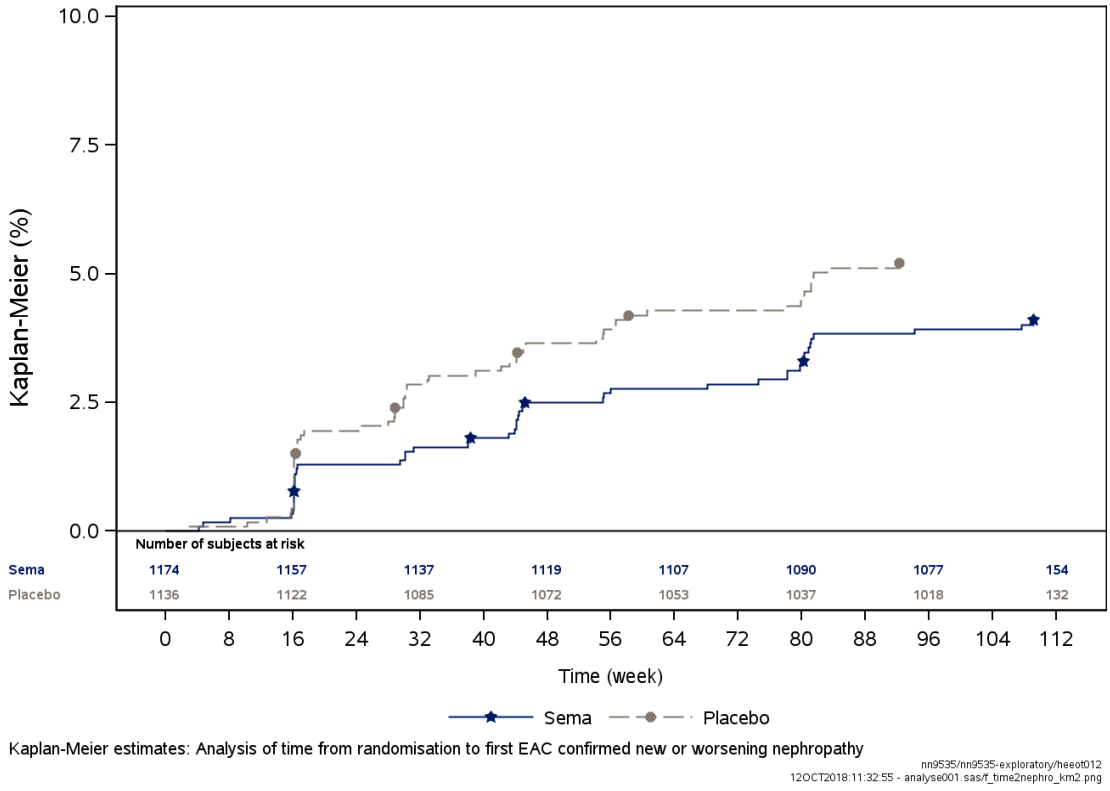


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie (Region 2: OECD) (FAS, *In-Trial*)

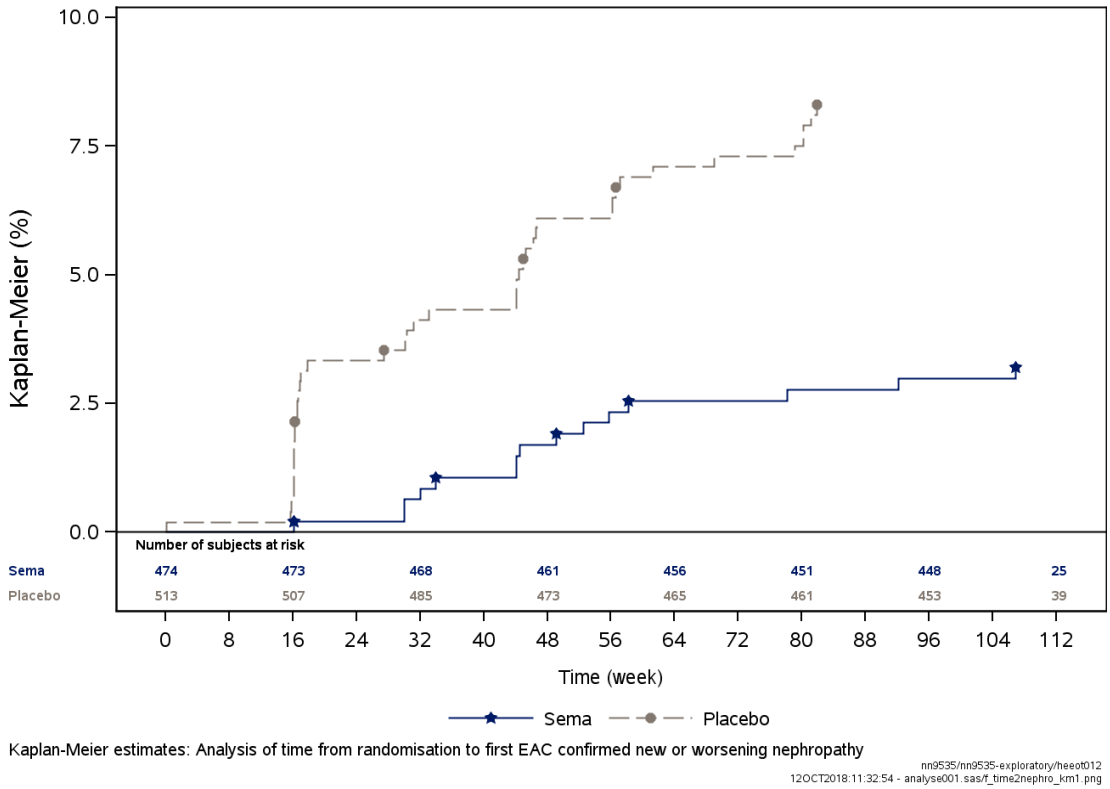


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie (Region 2: nicht OECD) (FAS, *In-Trial*)

Für den Endpunkt „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ waren die Effektschätzer nach Region gleichgerichtet. So zeigen die Behandlungsdifferenzen zu Placebo für das Auftreten einer neuen oder sich verschlechternden Nephropathie sowohl für Patienten in OECD-Ländern als auch für Patienten in nicht OECD-Ländern einen Vorteil zugunsten von Semaglutid. Die Behandlungsdifferenz zwischen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC ist für die Gruppe der nicht OECD-Länder signifikant, während die Behandlungsdifferenz in der Gruppe der nicht OECD Länder nicht signifikant ist. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region ausgegangen.

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 2 (OECD / nicht OECD) für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104“ (SUSTAIN 6)

Änderung HbA_{1c} bis Woche 104 nach Region (OECD)						
Behandlung	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 104 MW (SD)**	**Änderung von Baseline[1] MW (SE)**	**Mean difference [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges‘ g [95 %-KI]**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interaktions-p-Wert[2]: 0,0053)						
OECD (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.174	8,56 (1,4)	7,40 (1,5)	-1,51 (0,0)	-0,77 [-0,9; -0,7] **< 0,0001**	-0,49 [-0,6; -0,4]
Placebo	1.136	8,49 (1,4)	8,14 (1,5)	-0,37 (0,0)		
Nicht-OECD (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	474	8,87 (1,5)	7,40 (1,3)	-1,51 (0,1)	-1,08 [-1,3; -0,9] **< 0,0001**	-0,77 [-0,9; -0,6]
Placebo	513	9,0 (1,5)	8,53 (1,6)	-0,43 (0,1)		

1: Die Änderung von Baseline bis Woche 104 wurde mittels *linear effects model* mit Behandlung als festem Faktor und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet.

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

Alle beobachteten *In-trial* Werte bei geplanten Visiten post-Randomisierung sind in der Analyse enthalten.

Post-hoc Analyse

Für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104“ waren die Effektschätzer nach Region gleichgerichtet. So zeigen die Behandlungsdifferenzen zu Placebo + SoC für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104 sowohl für Patienten, die in OECD-Ländern behandelt wurden, als auch für Patienten die in nicht OECD-Ländern behandelt wurden, einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Semaglutid + SoC. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region ausgegangen.

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Krankheitsschwere (Baseline HbA_{1c}) für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104“ (SUSTAIN 6)

Änderung HbA_{1c} bis Woche 104 nach Baseline HbA_{1c}						
Behandlung	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 104 MW (SD)**	**Änderung von Baseline[1] MW (SE)**	**Mean difference [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges‘ g [95 %-KI]**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interaktions-p-Wert[2]: 0,0199)						
Baseline HbA_{1c} < 8 % (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	595	7,42 (0,3)	6,86 (1,0)	-0,55 (0,1)	-0,73 [-0,9; -0,6] **< 0,0001**	-0,68 [-0,8 -0,6]
Placebo	628	7,40 (0,3)	7,58 (1,1)	0,17 (0,1)		

Änderung HbA_{1c} bis Woche 104 nach Baseline HbA_{1c}						
Behandlung	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 104 MW (SD)**	**Änderung von Baseline[1] MW (SE)**	**Mean difference [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
Baseline $HbA_{1c} \geq 8$ % (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid	1.053	9,37 (1,3)	7,72 (1,6)	-1,69 (0,0)	-0,97 [-1,1; -0,8] **< 0,0001**	-0,62 [-0,7; -0,5]
Placebo	1.021	9,46 (1,3)	8,71 (1,6)	-0,72 (0,0)		

1: Die Änderung von Baseline bis Woche 104 wurde mittels *linear effects model* mit Behandlung als festem Faktor und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet.

2: Interaktions-p-Wert berechnet mittels Breslow-Day Test für stratifizierte Alle beobachteten *In-trial* Werte bei geplanten Visiten post-Randomisierung sind in der Analyse enthalten.

Post-hoc Analyse

Für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104" waren die Effektschätzer nach Baseline HbA_{1c} gleichgerichtet. So zeigen die Behandlungsdifferenzen zu Placebo + SoC für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104 sowohl für Patienten mit Baseline $HbA_{1c} < 8$ % als auch für Patienten mit $HbA_{1c} \geq 8$ % einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Semaglutid + SoC. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch den Baseline-HbA_{1c}-Wert ausgegangen.

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region (Europa / Rest der Welt) für den Endpunkt „schwere Hypoglykämie" (SUSTAIN 6)

Schwere Hypoglykämie nach Region (Europa / Rest der Welt)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interaktions-p-Wert[3]: 0,0215)						
Europa (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	326	0 (0,00)	n.a.	n.a.	-1,31 [-2,58; -0,03]	0,0544
Placebo	306	4 (1,31)				
Rest der Welt (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid 0,5 mg	1.322	16 (1,21)	1,48 [0,69; 3,17]	1,48 [0,686; 3,209]	0,39 [-0,37; 1,15]	0,3391
Placebo 0,5 mg	1.343	11 (0,82)				

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 ≥ 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

Für den Endpunkt „schwere Hypoglykämie“ waren die Effektschätzer nach Region nicht gleichgerichtet. So zeigt sich für Patienten in Europa ein numerischer Vorteil zugunsten von Semaglutid + SoC, für Patienten aus dem Rest der Welt ein numerischer Behandlungsunterschied zuungunsten 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 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Koronararterienbypass“ (SUSTAIN 6)

Koronararterienbypass nach Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interaktions-p-Wert[3]: 0,0412)						
< 65 Jahre (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	855	11 (1,29)	0,90 [0,40; 2,04]	0,904 [0,397; 2,059]	-0,14 [-1,23; 0,96]	0,8368
Placebo	844	12 (1,42)				
≥ 65 Jahre (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	793	2 (0,25)	0,17 [0,04; 0,75]	0,167 [0,037; 0,749]	-1,24 [-2,15; -0,33]	**0,0126**
Placebo	805	12 (1,49)				

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 ≥ 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

Für den Endpunkt „Koronararterienbypass“ waren die Effektschätzer nach Alter gleichgerichtet. So liegt für Patienten unter 65 Jahren ein numerischer und für Patienten ab 65 Jahren ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Semaglutid und Placebo vor. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes durch das Alter ausgegangen

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Übelkeit“ (SUSTAIN 6)

Übelkeit nach Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interaktions-p-Wert[3]: 0,0438)						
< 65 Jahre (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	855	156 (18,25)	2,08 [1,60; 2,70]	2,322 [1,729; 3,119]	9,48 [6,26; 12,69]	**< 0,0001**
Placebo	844	74 (8,77)				
≥ 65Jahre (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	793	167 (21,06)	3,08 [2,31; 4,11]	3,638 [2,635; 5,023]	14,23 [10,90; 17,56]	**< 0,0001**
Placebo	805	55 (6,83)				

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 ≥ 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

Für den Endpunkt „Übelkeit“ waren die Effektschätzer nach Alter gleichgerichtet. Sowohl bei Patienten unter 65 Jahre als auch bei Patienten ab 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für den Endpunkt „Übelkeit“ zugunsten von Placebo + SoC. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

Insgesamt zeigte damit keine der Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Krankheitsschwere eine Effektmodifikation. Dieses Ergebnis bestätigt die Konsistenz der Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 und die Übertragbarkeit des daraus abgeleiteten Zusatznutzens von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC auf eine breite Patientenpopulation.

Subgruppenanalysen nach Stratifizierungsfaktoren

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline-Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ (SUSTAIN 6)

Nicht tödlicher Myokardinfarkt (adjudiziert) nach Baseline-Insulinbehandlung				
Behandlung	**N**	**n (%)**	**HR[1] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interaktions-p-Wert[2]: 0,0393)				
Insulin (FAS; *In-trial*)				
Semaglutid	956	36 (3,77)	0,971 [0,613; 1,536]	0,8966
Placebo	957	37 (3,87)		
Kein Insulin (FAS; *In-trial*)				
Semaglutid	692	11 (1,59)	0,402 [0,200; 0,811]	**0,0109**
Placebo	692	27 (3,90)		

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.

Post-hoc Analyse

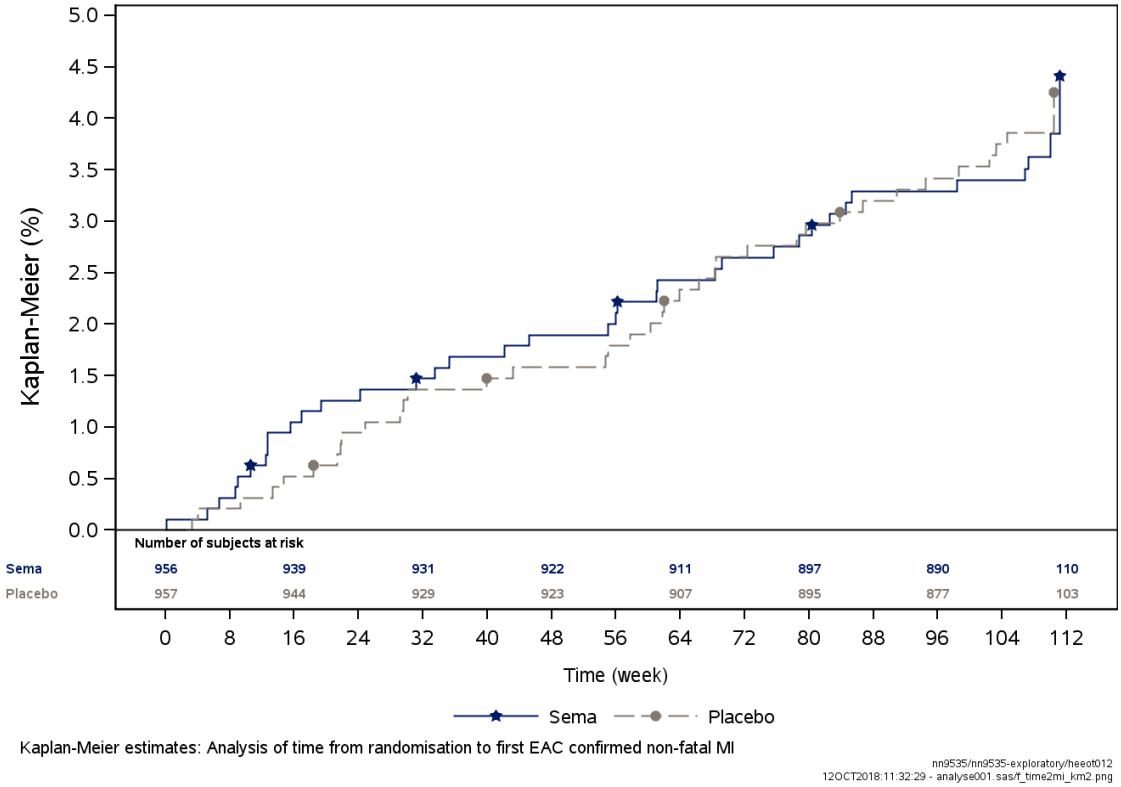


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkt (Baseline-Therapie mit Insulin: ja) (FAS, *In-Trial*)

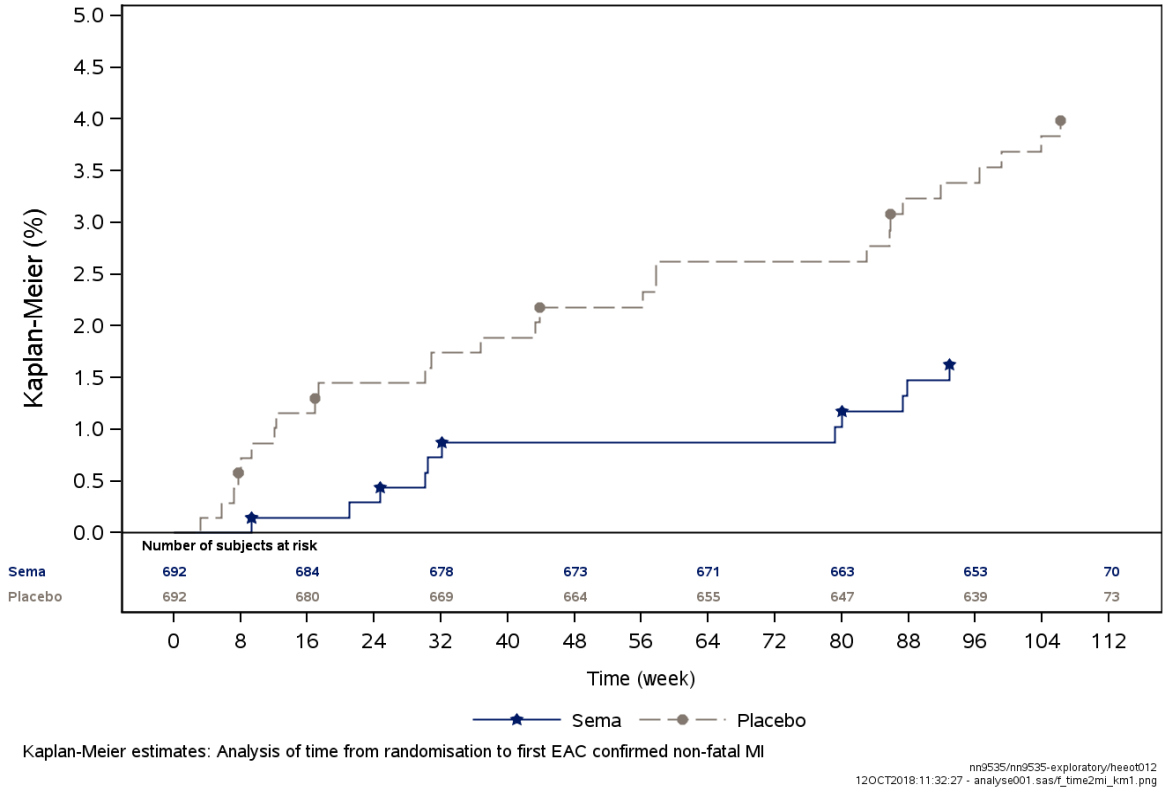


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkt (Baseline-Therapie mit Insulin: nein) (FAS, *In-Trial*)

Für den Endpunkt „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ waren die Effektschätzer nach Baseline-Therapie mit Insulin gleichgerichtet. Für Patienten, die zu Baseline noch nicht mit Insulin behandelt wurden, zeigte sich für den Endpunkt „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ eine statistisch signifikante Risikoreduktion zugunsten von Semaglutid + SoC. Für Patienten, die zu Baseline bereits Insulin erhielten, zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Semaglutid. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104“ (SUSTAIN 6)

Änderung HbA_{1c} [in %] nach Behandlungsdosis						
Behandlung	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 104 MW (SD)**	**Änderung von BL[1] MW (SE)**	**Mean difference [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges‘ g [95 %-KI]**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interaktions-p-Wert[2]: < 0,0001)						
0,5 mg Behandlungsdosis (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	826	8,62 (1,3)	7,55 (1,5)	-1,08 (0,0)	-0,68 [-0,8; -0,5] **< 0,0001**	-0,45 [-0,6; -0,4]
Placebo	824	8,64 (1,5)	8,23 (1,5)	-0,4 (0,1)		
1,0 mg Behandlungsdosis (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	822	8,70 (1,5)	7,25 (1,4)	-1,44 (0,1)	-1,07 [-1,2; -0,9] **< 0,0001**	-0,71 [-0,8; -0,6]
Placebo	825	8,68 (1,4)	8,31 (1,6)	-0,37 (0,1)		

1: Die Änderung von Baseline bis Woche 104 wurde mittels *linear effects model* mit Behandlung als festem Faktor und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet.

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

Alle beobachteten *In-trial*-Werte bei geplanten Visiten post-Randomisierung sind in der Analyse enthalten.

Post-hoc Analyse

Für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104“ waren die Effektschätzer nach Behandlungsdosis gleichgerichtet. Sowohl unter der Therapie mit 0,5 mg Semaglutid als auch 1,0 mg Semaglutid zeigte sich bezüglich der Änderung des HbA_{1c} ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil gegenüber Placebo. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes durch die Behandlungsdosis ausgegangen.

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts “ (SUSTAIN 6)

Änderung des Körpergewichts [in kg] nach Behandlungsdosis						
Behandlung	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 104 MW (SD)**	**Änderung von BL[1] MW (SE)**	**Mean difference [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges‘ g [95 %-KI]**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interaktions-p-Wert[2]: 0,0004)						
0,5 mg Behandlungsdosis (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	826	91,52 (20,2)	87,95 (20,5)	-3,58 (0,2)	-2,89 [-3,5; -2,3] **< 0,0001**	-0,15 [-0,2; -0,0]
Placebo	824	91,62 (20,5)	90,91 (20,1)	-0,68 (0,2)		

Änderung des Körpergewichts [in kg] nach Behandlungsdosis						
Behandlung	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 104 MW (SD)**	**Änderung von BL[1] MW (SE)**	**Mean difference [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
1,0 mg Behandlungsdosis (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	822	92,78 (21,2)	87,85 (20,9)	-4,89 (0,2)	-4,43 [-5,0; -3,8] **< 0,0001**	-0,17 [-0,3; -0,1]
Placebo	825	91,79 (21,1)	91,36 (21,1)	-0,46 (0,2)		

1: Die Änderung von Baseline bis Woche 104 wurde mittels *linear effects model* mit Behandlung als festem Faktor und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet.

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

Alle beobachteten *in-trial*-Werte bei geplanten Visiten post-Randomisierung sind in der Analyse enthalten.

Post-hoc Analyse

Für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts" waren die Effektschätzer nach Behandlungsdosis gleichgerichtet. Sowohl unter der Therapie mit 0,5 mg Semaglutid als auch 1,0 mg Semaglutid zeigte sich bezüglich der Änderung des Körpergewichts ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes durch die Behandlungsdosis ausgegangen.

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den Endpunkt „Schilddrüsenerkrankung" (SUSTAIN 6)

Schilddrüsenerkrankung (adjudiziert) nach Behandlungsdosis						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interaktions-p-Wert[3]: 0,0250)						
0,5 mg Behandlungsdosis (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	826	0 (0,0)	n.a.	n.a.	-0,36 [-0,78; 0,05]	0,1243
Placebo	824	3 (0,36)				
1,0 mg Behandlungsdosis (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	822	2 (0,24)	n.a.	n.a.	0,24 [-0,09; 0,58]	0,2489
Placebo	825	0 (0,0)				

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 ≥ 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 Subgruppenanalysen ist aufgrund der niedrigen Ereigniszahl nicht sinnhaft. Für den Endpunkt „Schilddrüsenerkrankung“ waren die Effektschätzer nach Behandlungsdosis nicht gleichgerichtet. Es zeigte sich jedoch weder für die 0,5 mg-Dosierung noch für die 1,0 mg-Dosierung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „SF-36v2-PCS“ (SUSTAIN 6)

SF-36v2-PCS nach Baseline Insulin						
Behandlung	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 104 MW (SD)**	**Änderung von BL[1] MW (SE)**	**Mean difference [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges‘ g [95 %-KI]**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interaktions-p-Wert[2]: 0,0242)						
Insulin (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	956	42,14 (9,5)	43,32 (9,8)	1,41 (0,3)	1,59 [0,9; 2,3] **< 0,0001**	0,25 [0,2; 0,3]
Placebo	957	40,80 (10,0)	40,83 (10,3)	-0,81 (0,3)		
Kein Insulin (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	692	43,53 (9,3)	44,21 (9,6)	0,75 (0,3)	0,31 [-0,5; 1,2) 0,4653	0,06 [-0,1; 0,2]
Placebo	692	43,16 (9,5)	43,67 (9,8)	0,43 (0,3)		

1: Die Änderung von Baseline bis Woche 104 wurde mittels *linear effects model* mit Behandlung als festem Faktor und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet.

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

Alle beobachteten *In-trial*-Werte bei geplanten Visiten post-Randomisierung sind in der Analyse enthalten.

Post-hoc Analyse

Für den Endpunkt „SF-36v2-PCS“ waren die Effektschätzer nach Behandlungsdosis gleichgerichtet. Für Patienten, die zu Baseline bereits Insulin bekamen, zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität, gemessen an der körperlichen Summenskala des SF-36v2, zugunsten von Semaglutid + SoC. Für Patienten, die zu Baseline nicht mit Insulin behandelt wurden, zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Semaglutid + SoC. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes durch die Behandlung mit Insulin zu Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „SF-36v2 – Körperliche Rollenfunktion“ (SUSTAIN 6)

SF-36v2 – Körperliche Rollenfunktion nach Baseline Insulin						
Behandlung	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 104 MW (SD)**	**Änderung von BL[1] MW (SE)**	**Mean difference [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges‘ g [95 %-KI]**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interaktions-p-Wert[2]: 0,0386)						
Insulin (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	956	42,09 (11,1)	42,60 (11,2)	0,80 (0,3)	1,57 [0,7; 2,5] **0,0006**	0,19 [0,1; 0,3]
Placebo	957	40,87 (11,5)	40,41 (11,4)	-0,76 (0,3)		
Kein Insulin (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	692	43,45 (10,7)	43,77 (10,7)	0,35 (0,4)	0,11 [-0,9; 1,2] 0,8397	0,01 [-0,01; 0,1]
Placebo	692	43,36 (10,9)	43,63 (10,6)	0,24 (0,4)		

1: Die Änderung von Baseline bis Woche 104 wurde mittels *linear effects model* mit Behandlung als festem Faktor und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet.

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

Alle beobachteten *In-trial*-Werte bei geplanten Visiten post-Randomisierung sind in der Analyse enthalten.

Post-hoc Analyse

Für die Domäne „körperliche Rollenfunktion“ des Fragebogens SF-36v2 waren die Effektschätzer nach Baseline Therapie mit Insulin gleichgerichtet. Für Patienten, die zu Baseline bereits Insulin bekamen, zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung in der Domäne „körperliche Rollenfunktion“ zugunsten von Semaglutid + SoC. Für Patienten, die zu Baseline nicht mit Insulin behandelt wurden, zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Semaglutid + SoC. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes durch die Behandlung mit Insulin zu Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „SF-36v2 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (SUSTAIN 6)

SF-36v2 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung nach Baseline Insulin						
Behandlung	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 104 MW (SD)**	**Änderung von BL[1] MW (SE)**	**Mean difference [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges‘ g [95 %-KI]**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interaktions-p-Wert[2]: 0,0038)						
Insulin (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	956	42,08 (9,5)	44,12 (9,6)	2,23 (0,3)	1,89 [1,1; 2,7] **< 0,0001**	0,25 [0,2; 0,3]
Placebo	957	41,21 (9,7)	41,72 (9,8)	0,34 (0,3)		

SF-36v2 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung nach Baseline Insulin						
Behandlung	**N**	**Baseline MW (SD)**	**Woche 104 MW (SD)**	**Änderung von BL[1] MW (SE)**	**Mean difference [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
Kein Insulin (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	692	43,23 (8,9)	45,28 (9,3)	1,92 (0,3)	0,16 [-0,7; 1,0] 0,7330	-0,03 [-0,1; 0,1]
Placebo	692	43,93 (9,7)	45,55 (9,5)	1,76 (0,3)		

1: Die Änderung von Baseline bis Woche 104 wurde mittels *linear effects model* mit Behandlung als festem Faktor und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet.

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

Alle beobachteten *In-trial*-Werte bei geplanten Visiten post-Randomisierung sind in der Analyse enthalten.

Post-hoc Analyse

Für die Domäne „allgemeine Gesundheitswahrnehmung" des Fragebogens SF-36v2 waren die Effektschätzer nach Baseline Therapie mit Insulin gleichgerichtet. Für Patienten, die zu Baseline bereits Insulin bekamen, zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung in der Domäne „allgemeine Gesundheitswahrnehmung" zugunsten von Semaglutid + SoC. Für Patienten, die zu Baseline nicht mit Insulin behandelt wurden, zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Semaglutid + SoC. Es wird dennoch nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Behandlung mit Insulin zu Baseline bezogen auf andere Endpunkte keinen Effekt zeigt.

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den Endpunkt „Erbrechen" (SUSTAIN 6)

Erbrechen (PT) nach Behandlungsdosis						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interaktions-p-Wert[3]: 0,0210)						
0,5 mg Behandlungsdosis (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	826	87 (10,53)	2,02 [1,42; 2,87]	2,138 [1,464; 3,123]	5,31 [2,73; 7,9]	**< 0,0001**
Placebo	824	43 (5,22)				
1,0 mg Behandlungsdosis (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	822	122 (14,84)	3,60 [2,49; 5,20]	4,055 [2,736; 6,010]	10,72 [7,94; 13,50]	**< 0,0001**
Placebo	825	34 (4,12)				

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 ≥ 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

Für den Endpunkt „Erbrechen“ waren die Effektschätzer nach Behandlungsdosis gleichgerichtet. Sowohl unter der Therapie mit 0,5 mg Semaglutid, als auch unter 1,0 mg Semaglutid zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für den Endpunkt „Erbrechen“ zugunsten von Placebo. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den Endpunkt „Obstipation“ (SUSTAIN 6)

Obstipation (PT) nach Behandlungsdosis						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR[1] [95 %-KI]**	**OR[1] [95 %-KI]**	**RD[1] [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Interaktions-p-Wert[3]: 0,0356)						
0,5 mg Behandlungsdosis (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	826	47 (5,69)	1,23	1,248	1,08	0,3731
Placebo	824	38 (4,61)	[0,81; 1,87]	[0,805; 1,936]	[-1,05; 3,21]	
1,0 mg Behandlungsdosis (FAS; *In-trial*)						
Semaglutid	822	80 (9,73)	2,23	2,363	5,37	**< 0,0001**
Placebo	825	36 (4,36)	[1,52; 3,27]	[1,575; 3,546]	[2,91; 7,83]	

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 ≥ 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

Für den Endpunkt „Obstipation“ waren die Effektschätzer nach Behandlungsdosis gleichgerichtet. Für die 1,0 mg Dosierung zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für den Endpunkt „Obstipation“ zugunsten von Placebo + SoC und für die 0,5 mg-Dosierung ein numerischer Vorteil zugunsten von Placebo + SoC. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Stratifizierungsfaktoren die Ergebnisse der Hauptanalyse. Die Vorteile zugunsten von Semaglutid sind über alle untersuchten Subgruppen hinweg konsistent.

Tendenziell treten bei höherer Dosis auch mehr gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Obwohl es scheint, als ob die höhere Dosis durchweg zu einem höheren Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen führt, liegen lediglich für Diarrhö und Obstipation positive Interaktionstests vor. Aufgrund dieser mangelnden Konsistenz einer Effektmodifikation für die Behandlungsdosis über zueinander in Bezug stehende Endpunkte und der hohen Wahrscheinlichkeit eines Zufallsbefundes, wird von keinem Dosiseffekt ausgegangen.

4.3.1.3.2.3 Meta-Analyse

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Fragestellung

Semaglutid ist in Deutschland seit dem 08.02.2018 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) sowohl zur Monotherapie als auch zur Add-on-Kombinationstherapie zugelassen [6]. Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Semaglutid ist mit der Zulassung durch die *European Medicines Agency* (EMA) bereits nachgewiesen [6]. Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Zusatznutzen von Semaglutid in der Add-on-Kombinationstherapie anhand der folgenden Fragestellung zu untersuchen:

Was ist der medizinische Zusatznutzen von Semaglutid in der zugelassenen Dosierung, zusätzlich zu *Standard of Care* (SoC) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie?

Zusammenfassende Studienbeschreibung

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

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen basieren auf der pivotalen RCT SUSTAIN 6. Es wurden die patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien *Mortalität*, *Morbidität*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* dargestellt.

Keiner der Endpunkte lieferte Hinweise auf einen relevanten Unterschied zwischen den einzelnen Semaglutid-Dosierungen (0,5 mg vs. 1 mg). Die weitere Diskussion beschränkt sich daher auf die Ergebnisse der Hauptanalyse, in der beide Einzeldosierungen zu einer Semaglutid-Behandlungsgruppe zusammengefasst waren (Tabelle 4-120).

Medizinischer Nutzen

Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von Semaglutid ist mit der Zulassung durch die *European Medicines Agency* (EMA) bereits nachgewiesen [6].

Medizinischer Zusatznutzen

Die im folgenden dargestellten Effektschätzer wurden post-hoc gemäß den Anforderungen des G-BA berechnet. Alle durchgeführten post-hoc-Analysen sind im Gegensatz zu den im Studienbericht dargestellten, präspezifizierten Analysen nicht adjustiert; Details der Methodik sind Abschnitt 4.2.5.2.2 zu entnehmen. Die Ergebnisse der vorliegenden post-hoc-Analysen können daher leicht von den im Studienbericht berichteten Ergebnissen abweichen.

Mortalität

Gesamtmortalität

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

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

Kardiovaskulärer Tod

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

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

Morbidität

MACE

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

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

Nicht tödlicher Schlaganfall

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

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

Nicht tödlicher Myokardinfarkt

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

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

Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris

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

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

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

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

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

Koronare Revaskularisierung

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

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

Transiente ischämische Attacke

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

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

Neue oder sich verschlechternde Nephropathie

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

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

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

Komplikationen bei diabetischer Retinopathie

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

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

Die Analyse der einzelnen Zielereignisse des kombinierten Endpunktes „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ (definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation oder Glaskörperblutung oder Behandlung mit intravitrealen Agenzien oder Diabetes-bedingte Erblindung) ergab für alle Zielereignisse ein Ungleichgewicht zuungunsten von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde jedoch einzig für die „Notwendigkeit einer Photokoagulation“ festgestellt. Es wurde nur eine sehr geringe Anzahl Diabetes-bedingter Erblindungen beobachtet.

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

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

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

H’g [95 % KI]; -0,58 [-0,7; **-0,5**]

Änderung des Körpergewichts bis Woche 104

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

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

H’g [95 % KI]; -0,16 [-0,2; -0,1]

Schilddrüsenerkrankung

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

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

Pankreatitis

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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]

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

Sicherheit

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

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

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

Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

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

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

Therapieabbruch aufgrund von UE

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

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

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

Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI)

Schwere Hypoglykämie (als SUE berichtet)

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

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

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

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

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

Herzinsuffizienz

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

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

Koronare Arterienerkrankung

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

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

Koronararterienbypass

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

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

Periphere Revaskularisierung

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

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

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

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

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

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

Effektmodifikation in Subgruppen

Bei der Beurteilung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollten die mit multiplem Testen in Zusammenhang stehende α-Fehler-Kumulierung, die die Zunahme der Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art (falsch positive Testergebnisse) beschreibt, sowie bei der Interpretation der Resultate kleiner Fallzahlen innerhalb der Subgruppen berücksichtigt werden. Es wurden für 44 Endpunkte bis zu 410 Subgruppenanalysen durchgeführt. Unter der Annahme, dass keine Subgruppeneffekte vorliegen, wären daher zufallsbedingt ca. 21 positive Interaktionsterme ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation zu erwarten. Es zeigten sich 15 positive Interaktionsterme für eine Effektmodifikation. Die Anzahl der beobachteten Effektmodifikationen liegt somit deutlich unterhalb des Bereiches der zufallsbedingt zu erwarteten Ergebnisse. Auch sind keine auffälligen Häufungen über die Endpunkte oder Subgruppen hinweg zu beobachten. Auf Grund dessen wird insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen (Abschnitt 4.3.1.3.2).

Tabelle 4-120: Übersicht der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß; [95 % KI]**	**p-Wert**
Mortalität		
Gesamtmortalität	HR: 1,031 [0,723; 1,470]	0,8671
Kardiovaskulärer Tod	HR: 0,955 [0,631; 1,443]	0,8258
Morbidität		
MACE[1] (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall)	HR: 0,729 [0,569; 0,935]	**0,0129**
Nicht tödlicher Schlaganfall[1]	HR: 0,608 [0,377; 0,982]	**0,0421**
Nicht tödlicher Myokardinfarkt[1]	HR: 0,729 [0,501; 1,063]	0,1004
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris[1]	HR: 0,813 [0,463; 1,427]	0,4699

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß; [95 % KI]**	**p-Wert**
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz[1]	HR: 1,094 [0,756; 1,583]	0,6329
Transiente ischämische Attacke (TIA)[1]	HR: 0,769 [0,337; 1,753]	0,5320
Koronare Revaskularisierung[1]	HR: 0,678 [0,500; 0,919]	**0,0122**
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie[1]	HR: 0,609 [0,444; 0,837]	**0,0022**
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie[1]	HR: 1,733 [1,097; 2,739]	**0,0184**
Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104	MD: -0,87 [-1,0; -0,8] H' g: -0,58 [-0,7; -0,5]	**< 0,0001**
Änderung des Körpergewichts bis Woche 104	MD: -3,66 [-4,1; -3,2] H' g: -0,16 [-0,2; -0,1]	**< 0,0001**
Schilddrüsenerkrankung[1]	RR: 0,67 [0,11; 3,99] OR: 0,667 [0,111; 3,995] RD: -0,06 [-0.33; 0,21]	1,0000
Pankreatitis[1]	RR: 0,75 [0,32; 1,78] OR: 0,749 [0,315; 1,783] RD: -0,18 [-0,72; 0,36]	0,6626
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2-PCS	MD: 1,05 [0,5; 1,6] H' g: 0,17 [0,1; 0,2]	**0,0002**
SF-36v2-MCS	MD: 0,57 [-0,1; 1,3]	0,1023
Sicherheit		
Gesamtrate SUE	RR: 0,90 [0,82; 0,99] OR: 0,850 [0,738; 0,980] RD: -3,74 [-7,02; -0,46]	**0,0270**
Gesamtrate UE	RR: 0,99 [0,97; 1,02] OR: 0,930 [0,743; 1,164] RD: -0,67 [-2,75; 1,41]	0,5299
Therapieabbruch aufgrund von UE	RR: 1,96; [1,57; 2,44] OR: 2,099 [1,650; 2,671] RD: 6,38 [4,35; 8,40]	**< 0,0001**
UE speziellen Interesses (UESI)		
Schwere Hypoglykämie (als SUE berichtet)	RR: 1,07 [0,53; 2,15] OR: 1,068 [0,526; 2,167] RD: 0,06 [-0,60; 0,72]	0,8594
Nicht schwere symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)	RR: 1,07 [0,96; 1,19] OR: 1,099 [0,946; 1,276] RD: 1,96 [-1,15; 5,07]	0,2218
Herzinsuffizienz	RR: 1,45 [0,80; 2,63] OR: 1,452 [0,793; 2,660]	0,2295

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß; [95 % KI]**	**p-Wert**
	RD: 0,49 [-0,30; 1,27]	
Koronare Arterienerkrankung	RR:1,35 [0,73; 2,52] OR: 1,359 [0,723; 2,553] RD: 0,36 [-0,38; 1,11]	0,3459
Koronararterienbypass	RR: 0,54 [0,28; 1,06] OR: 0,538 [0,273; 1,061] RD: -0,67 [-1,39; 0,05]	0,0970
Periphere Revaskularisierung	RR: 0,35 [0,14; 0,89] OR: 0,351 [0,138; 0,892] RD: -0,67 [-1,23; -0,10]	**0,0341**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	RR: 1,45 [1,34; 1,58] OR: 1,938 [1,685; 2,228] RD: 16,10 [12,76; 19,44]	**< 0,0001**
Übelkeit	RR: 2,51 [2,07; 3,04] OR: 2,872 [2,312; 3,569] RD: 11,78 [9,46; 14,09]	**< 0,0001**
Diarrhö	RR: 1,62 [1,36; 1,92] OR: 1,754 [1,439; 2,137] RD: 6,92 [4,52; 9,33]	**< 0,0001**
Erbrechen	RR: 2,72 [2,11; 3,50] OR: 2,965 [2,262; 3,888] RD: 8,01 [6,11; 9,91]	**< 0,0001**
Obstipation	RR: 1,72 [1,30; 2,27] OR: 1,777 [1,323; 2,387] RD: 3,22 [1,59; 4,85]	**< 0,0001**
Dyspepsie	RR: 2,78 [1,96; 3,95] OR: 2,915 [2,026; 4,193] RD: 4,43 [2,99; 5,87]	**< 0,0001**
Abdominalschmerz	RR: 1,24 [0,90; 1,69] OR: 1,249 [0,900; 1,732] RD: 0,97 [-0,46; 2,40]	**0,1851**
Schmerzen Oberbauch	RR: 1,98 [1,35; 2,89] OR: 2,023 [1,368; 2,993] RD: 2,31 [1,05; 3,56]	**0,0003**
Verminderter Appetit	RR: 5,75 [3,87; 8,54] OR: 6,268 [4,171; 9,421] RD: 8,07 [6,51; 9,63]	**< 0,0001**
Reaktionen an der Injektionsstelle	RR: 0,81 [0,43; 1,53] OR: 0,808 [0,425; 1,537] RD: -0,24 [-0,97; 0,49]	0,6251

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß; [95 % KI]**	**p-Wert**
1: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein externes Komitee (*Event Adjudication Committee*, EAC). Aufgrund der höheren Validität werden nur bestätigte Ereignisse dargestellt.		

Gesamtfazit

Zusammenfassend wurde in der diesem Dossier zugrunde liegenden RCT SUSTAIN 6 die Wirksamkeit und kardiovaskuläre Sicherheit von Semaglutid zur Behandlung von Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulären Risiko im Vergleich zur antidiabetischen und kardiovaskulären Standardtherapie (SoC) + Placebo gezeigt. Die Studie SUSTAIN 6 umfasste 3.279 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder vordefinierten kardiovaskulären Risikofaktoren und die randomisierte Behandlungsphase betrug 104 Wochen.

Durch die Behandlung mit Semaglutid wurde eine signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion erzielt. So war das Risiko ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (Endpunkt MACE, bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall), speziell einen nicht tödlichen Schlaganfall zu erleiden, unter der Therapie mit Semaglutid signifikant verringert. Darüber hinaus wurde ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt „koronare Revaskularisierung“, jeweils numerische Vorteile in den Endpunkten „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „transiente ischämische Attacke“ beobachtet.

Unter der Therapie mit Semaglutid konnte eine signifikante Risikoreduktion für „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ erreicht werden.

Speziell für Patienten mit einer Retinopathie in der Vorgeschichte wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ verzeichnet. In der Studie SUSTAIN 6 waren offensichtlich besonders Patienten mit langer Diabetesdauer, mit EAC-bestätigter vorbestehender Retinopathie-Komplikation und initial relativ starker HbA_{1c}-Absenkung von weiteren diabetischen Retinopathie-Komplikationen betroffen [39]. Besonders hohes Risiko Bestand für Patienten die eine vorbestehenden Retinopathie-Komplikation hatten und mit Insulin behandelt wurden. Patienten die keine vorbestehende Retinopathie Komplikationen hatten, hatten auch kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von diabetischen Retinopathie Komplikationen [39].

Bezogen auf weitere diabetesspezifische Endpunkte bewirkte Semaglutid eine signifikante Senkung des HbA_{1c} sowie eine für übergewichtige Patienten äußerst vorteilhafte Gewichtsreduktion.

Semaglutid zeichnete sich insgesamt durch ein ausgeglichenes Sicherheitsprofil aus. So traten unter der Therapie mit Semaglutid signifikant weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf als unter SoC + Placebo, während bezogen auf die Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse (UE) kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde. Für den Endpunkt „periphere Revaskularisierung“ war ein signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid zu verzeichnen. Als häufigste Nebenwirkung wurden in der Studie SUSTAIN 6 die für GLP-1 Rezeptor-Agonisten typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen berichtet. Diese Ereignisse führten zu einer höheren Rate vorzeitiger Therapieabbrüche, waren jedoch mehrheitlich vom Schweregrad mild, gut behandelbar und nur von kurzer Dauer.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde gemessen am patientenberichteten Fragebogen SF-36v2 sowohl für die körperliche Summenskala (SF-36v2-PCS) als auch für sechs der acht Einzeldomänen des Fragebogens jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid gezeigt. Bezogen auf das Ausmaß des Behandlungsunterschiedes war die Lebensqualität in beiden Benadlungsarmen vergleichbar. Die unter der Therapie mit Semaglutid berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen führten demnach nicht zu einer Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-122: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1**
Nicht zutreffend.	

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-126: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-128: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend, es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend, es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend, es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend, es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend, es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend, es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend, es wurden keine weiteren Unterlagen herangezogen

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) [7] werden Evidenzstufen von Ia bis V definiert (Tabelle 4-130).

Tabelle 4-130: Definition der Evidenzstufen nach AM-NutzenV [7]

Evidenzstufe	Definition
Ia	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib
Ib	Randomisierte klinische Studien
IIa	Systematische Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe IIb
IIb	Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
III	Retrospektiv vergleichende Studien
IV	Fallserien und andere nicht vergleichende Studien
V	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologischen Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees

Studienqualität

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid in der Therapie von Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, liegt mit der pivotalen Langzeitstudie SUSTAIN 6 (NN9535-3744) ein direkter Vergleich von Semaglutid + *Standard of Care* (SoC) gegenüber SoC + Placebo vor. Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase 3-Studie. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 3.279 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder vordefinierten kardiovaskulären Risikofaktoren. 83 % der Patienten waren 50 Jahre alt oder älter und hatten eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, ca. 17 % der Patienten waren 60 Jahre alt oder älter und hatten vordefinierte kardiovaskuläre Risikofaktoren (und bisher keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung). Die Studiendauer war teilweise ereignisgesteuert (Mindestanzahl an 122 MACE-Ereignissen); die doppelblinde Behandlungsphase betrug für jeden Patienten dabei 104 Wochen. Die Entwicklung des Studiendesigns erfolgte in Absprache mit den Zulassungsbehörden.

Das Studiendesign von SUSTAIN 6 ist mit dem der LEADER-Studie vergleichbar, welche die kardiovaskuläre Wirksamkeit und Sicherheit von Liraglutid untersucht. Anhand der LEADER-Studie wurde der Zusatznutzen von Liraglutid vom IQWiG in einem Rapid Report bewertet. Auf Basis dieses Reports wurde Liraglutid im Anschluss vom G-BA als zVT für die Therapie von T2DM-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung anerkannt [1].

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine qualitativ hochwertige Studie mit dem Evidenzgrad Ib (Tabelle 4-130). Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Die Randomisierungssequenz wurde mittels Interactive Voice/Web Response System (IV/WRS) generiert. Dabei wurde nach den Baseline-Kriterien kardiovaskuläre Vorerkrankung, Nierenfunktion und Behandlung mit Insulin stratifiziert, um die homogene Verteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen sicherzustellen. Sowohl Patienten als auch alle an der Durchführung der Studie beteiligten Personen waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die herangezogene Studie weist somit eine sehr hohe qualitative Aussagesicherheit auf.

Patientenrelevante Endpunkte der Studie SUSTAIN 6

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC wurde anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte der Studie SUSTAIN 6 untersucht:

Mortalität

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskulärer Tod

Morbidität

- MACE (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall)
- Nicht tödlicher Schlaganfall
- Nicht tödlicher Myokardinfarkt
- Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris
- Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
- Transiente ischämische Attacke (TIA)
- Neue oder sich verschlechternde Nephropathie
- Komplikationen bei diabetischer Retinopathie
- Änderung des HbA_{1c}-Wertes
- Änderung des Körpergewichts
- Schilddrüsenerkrankung
- Pankreatitis

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36v2

Sicherheit

- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate UE
- Studienabbruch aufgrund von UE

- UE speziellen Interesses (UESI)
  - Hypoglykämien
    - schwere Hypoglykämie (als SUE berichtet)
    - nicht schwere symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)
  - Kardiovaskuläre UESI
    - Herzinsuffizienz
    - koronare Arterienerkrankung
    - Koronararterienbypass
    - periphere Revaskularisierung
  - Gastroinsteinale UESI
    - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC): Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch
    - verminderter Appetit
  - Reaktionen an der Injektionsstelle

Mortalität, Lebensqualität und *Sicherheit* sind grundsätzlich patientenrelevant [71]. Endpunkte, welche die kardiovaskuläre Wirksamkeit und Sicherheit abbilden, sind für die im vorliegenden Dossier betrachteten Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko als Langzeitfolge der Erkrankung von besonderer Relevanz. Die Patientenrelevanz sowie die Validität der einzelnen Endpunkte der Studie SUSTAIN 6 ist in Abschnitt 4.2.5.2.1 erläutert.

Eignung der Studienpopulation für die Nutzenbewertung

Die Studie SUSTAIN 6 ist zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Semaglutid für Patienten mit T2DM und manifester kardiovaskulärer Erkrankung und daher auch hohem kardiovaskulärem Risiko geeignet. Gemäß den Einschlusskriterien wiesen alle Patienten zu Beginn der Studie einen HbA_{1c}-Wert von ≥ 7,0 % auf. Laut Nationaler Versorgungsleitlinie (NVL) [2] liegt der Zielkorridor des HbA_{1c}-Wertes für T2DM-Patienten bei 6,5 % bis 7,5 %. Der mittlere Baseline-HbA_{1c}-Wert der Studienpopulation von SUSTAIN 6 lag mit 8,7 % deutlich über diesem Bereich (Tabelle 4-13). So lag der HbA_{1c}-Wert bei 62,9 % der Studienpopulation bei über 8 %, was die Notwendigkeit einer antidiabetischen Therapieintensivierung deutlich macht. Es handelt sich um Patienten aus diversen Weltregionen, wobei die Mehrheit kaukasischer Herkunft war. Für den potentiellen Effektmodifikator Region (Europa vs. Rest der Welt sowie OECD-Länder vs. nicht-OECD-Länder) wurde nahezu keine Effektmodifikation nachgewiesen, sodass alle Patienten unabhängig von ihrer Herkunft gleichermaßen von der Behandlung profitieren.

Aufgrund der beschriebenen Strukturgleichheit, v. a. bezüglich der klinischen Parameter, zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation (Abschnitt 4.3.1.2.1) und der negativen Subgruppenanalysen wird davon ausgegangen, dass die in der Studie SUSTAIN 6 beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten und die Studienergebnisse somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Zweckmäßigkeit der Vergleichstherapie

T2DM ist mit einem erhöhten Risiko für makrovaskuläre Folgeerkrankungen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall assoziiert. Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko stellen daher eine äußerst relevante Teilpopulation im Anwendungsgebiet T2DM dar.

In der Studie SUSTAIN 6 wurde Semaglutid bzw. Placebo zusätzlich zur bestehenden Standardtherapie (SoC) sowohl des T2DM als auch der kardiovaskulären Begleiterkrankungen verabreicht. Um eine angemessene glykämische Kontrolle aufrecht zu erhalten (*Treat-to-target*-Prinzip auf Basis der Standards der Behandlung von T2DM [62] bzw. lokaler klinischer Praxis), durfte die bestehende Therapie im Rahmen des SoC individuell je nach Bedürfnissen der Patienten angepasst werden sowie auch weitere antidiabetische Arzneimittel der Therapie hinzugefügt werden. Hierbei wurden die Prüfärzte mittels an lokale Empfehlungen angepassten Newslettern an die anzustrebenden Therapie-Zielwerte erinnert und dazu ermutigt, weitere Glukose-senkende Arzneimittel bei Bedarf hinzuzufügen. Die Gabe von GLP 1-Rezeptoragonisten (GLP 1-RA), DDP 4-Inhibitoren oder Pramlintid war dabei allerdings nicht erlaubt, da diese den Inkretin-Signalweg beeinflussen. Anpassungen des SoC waren grundsätzlich über den gesamten Studienverlauf hinweg erlaubt. Eine Einschränkung lag für Patienten vor, die schon zum Zeitpunkt der Randomisierung mit Insulin behandelt wurden. So durfte deren Insulindosis zwar bei Notwendigkeit (z. B. bei einem hohen Risiko für Hypoglykämien) angepasst werden, eine Erhöhung der Insulindosis sollte aber, außer zur Behandlung schwerer Hyperglykämien oder zur Vorbeugung akuter diabetischer Komplikationen, grundsätzlich in den ersten 12 Wochen nach Randomisierung vermieden werden (Zeitraum bis zum Vorliegen einer konstanten Semaglutid-Dosis). Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten entsprechend der lokalen Therapiestandards und nach Ermessen des Prüfarztes behandelt werden.

Eine Notfallmedikation war als Teil des SoC ohne weitere Vorgaben jederzeit für alle Patienten erlaubt.

Nahezu alle Patienten (98,6 %) erhielten, ihrer langjährigen Vorerkrankung angemessen, bereits zu Baseline antidiabetische Medikation (Tabelle 4-13). Die Studie SUSTAIN 6 bildet damit die vom G-BA definierten Therapiestufen (Zweifachtherapie, Dreifachtherapie, Kombination mit Insulin ab). Die gemäß den Einschlusskriterien erlaubte antidiabetische Medikation ist über alle Teilanwendungsgebiete hinweg betrachtet mit der vom G-BA festgelegten zVT vereinbar. Eine Auswertung nach Teilanwendungsgebieten ist methodisch nicht sinnvoll, da dies zu einem Bruch der Randomisierung sowie zu einer zu geringen Patientenzahl in den einzelnen Teilpopulationen und somit zu einer starken Einschränkung der Ergebnissicherheit führen würde.

Die Darstellung aller vom G-BA definierten Teilanwendungsgebiete gemeinsam gegenüber SoC + Placebo wurde vom G-BA bereits in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu kardiovaskulären Langzeitstudien im Anwendungsgebiet T2DM für die Bewertung des Zusatznutzens akzeptiert [4, 8, 9].

Eignung der Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen

Die Studie SUSTAIN 6 umfasst zwei Interventionsarme, in denen die Patienten entweder 0,5 mg oder 1,0 mg Semaglutid s.c. 1-mal wöchentlich zusätzlich zu SoC erhielten. Sowohl bei 0,5 mg als auch bei 1,0 mg Semaglutid handelt es sich um zugelassene Erhaltungsdosen [5]. Für den primären Endpunkt (Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten MACE) sowie für weitere kardiovaskuläre Endpunkte war laut Studienprotokoll eine gepoolte Analyse der Patienten beider Interventionsarme im Vergleich zu den Patienten der gepoolten Kontrollarme *a priori* geplant. Entsprechend war die Studie SUSTAIN 6 auch für die gepoolte Analyse gepowert. Daher ist diese prä-spezifizierte Analyse auch für die Ableitung des Zusatznutzens von Semaglutid sinnvoll und valide.

Um auszuschließen, dass dennoch ein Dosiseffekt der Behandlung vorliegt, wurde dieser potentielle Effektmodifikator in einer Subgruppenanalyse untersucht. Die Tests auf Interaktion hinsichtlich der beiden Dosierungen (jeweils vs. Placebo in der jeweiligen Dosierung) pro patientenrelevanter Endpunkt ist in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 dargestellt. Es wurde nur bei vereinzelten Endpunkten ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) ermittelt und deren Aussagekraft ist aufgrund des multiplen Testens und der fehlenden Konsistenz über die Endpunkte stark eingeschränkt. Daher gibt es keine validen Hinweise auf einen Dosiseffekt und keine Notwendigkeit der Analyse pro Dosisvergleich. Der Vollständigkeit und Transparenz halber sind die Analysen pro Dosisvergleich als Sensitivitätsanalysen pro Endpunkt dargestellt. Die Ergebnisse dieser Analysen unterstützen die Aussagekraft der Hauptanalyse.

Im Dossier zur erneuten Nutzenbewertung von Empagliflozin (Vorgangsnummer 2016-03-01-D-214) wurde für die kardiovaskuläre Langzeitstudie EMPA-REG ebenfalls eine gepoolte Analyse der beiden Behandlungsarme (10 mg und 25 mg Empagliflozin) gegenüber Placebo dargestellt. Die Ergebnisse der Studie EMPA-REG wurden vom G-BA für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [4]. Dieses Vorgehen ist übertragbar auf die vorliegende Situation und gilt somit auch für die Bewertung der Studie SUSTAIN 6.

Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer Studie

Bezüglich der Aussagesicherheit stellt das IQWiG für die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen besondere methodische Anforderungen. So ist es laut IQWiG Methodenpapier in Ausnahmefällen möglich, aus einer einzigen Studie für einen Endpunkt einen Beleg des Zusatznutzens für eine (Teil-) Population abzuleiten, wenn diese Studie bestimmte Kriterien erfüllt [34]. Dazu zählen eine sehr hohe Anzahl an Studienteilnehmern (> 1000 Patienten pro Studienarm), das Vorliegen einer multizentrischen Studie mit ≥ 10 Studienzentren, eine hohe Signifikanz des Effektschätzers für den entsprechenden Endpunkt ($p < 0,001$), die interne Konsistenz des Ergebnisses (homogene Effektschätzer für alle Teilpopulationen) sowie das Vorliegen von Auswertungen für alle relevanten Endpunkte für diese Teilpopulationen.

Die Studie SUSTAIN 6 erfüllt bezogen auf die *a priori* geplante gepoolte Analyse der Semaglutid-Dosierungen die Anforderungen an das Studiendesign. Daher kann sie als Einzelstudie zur Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen herangezogen werden.

Zusammenfassend ergibt sich daraus folgende Ergebnissicherheit, Einstufung der Beleglage und Zielgrößenkategorie für patientenrelevante Endpunkte (Tabelle 4-131):

Tabelle 4-131: Ergebnissicherheit, Einstufung der Beleglage und Zielgrößenkategorie für patientenrelevante Endpunkte

Nutzendimension **Endpunkt**	**Ergebnissicherheit** ***hoch/mäßig/gering***	**Einstufung der Beleglage** ***Beleg/Hinweis/Anhaltspunkt***	**Zielgrößenkategorie**
Mortalität			
Gesamtmortalität	hoch	Beleg	Gesamtmortalität
Kardiovaskulärer Tod	hoch	Beleg	Gesamtmortalität
Morbidität			
MACE[1] (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall)	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Nicht tödlicher Schlaganfall[1]	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Nicht tödlicher Myokardinfarkt[1]	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris[1]	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen

Nutzendimension **Endpunkt**	**Ergebnissicherheit** ***hoch/mäßig/gering***	**Einstufung der Beleglage** ***Beleg/Hinweis/Anhaltspunkt***	**Zielgrößenkategorie**
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz[1]	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Koronare Revaskularisierung	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Transiente ischämische Attacke (TIA)[1]	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Nephropathie[1]	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie[1]	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104	hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Änderung des Körpergewichts bis Woche 104	hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Schilddrüsenerkrankung[1]	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Pankreatitis[1]	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen

Nutzendimension **Endpunkt**	**Ergebnissicherheit** ***hoch/mäßig/gering***	**Einstufung der Beleglage** ***Beleg/Hinweis/Anhaltspunkt***	**Zielgrößenkategorie**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36v2	mäßig	Beleg/Hinweis	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Sicherheit			
Gesamtrate SUE	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Gesamtrate UE	hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Studienabbruch aufgrund von UE	hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
UE speziellen Interesses (UESI)	-	-	-
schwere Hypoglykämie (als SUE berichtet)	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
nicht schwere symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL),	hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Herzinsuffizienz	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
koronare Arterienerkrankung	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen

Nutzendimension **Endpunkt**	**Ergebnissicherheit** ***hoch/mäßig/gering***	**Einstufung der Beleglage** ***Beleg/Hinweis/Anhaltspunkt***	**Zielgrößenkategorie**
Koronararterienbypass	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
periphere Revaskularisierung	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Übelkeit	hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Diarrhö	hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Erbrechen	hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Obstipation	hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Dyspepsie	hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen

Nutzendimension **Endpunkt**	**Ergebnissicherheit** ***hoch/mäßig/gering***	**Einstufung der Beleglage** ***Beleg/Hinweis/Anhaltspunkt***	**Zielgrößenkategorie**
Abdominalschmerz	hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Schmerzen Oberbauch	hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
verminderter Appetit	hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Reaktionen an der Injektionsstelle	hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
1: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein externes Komitee (*Event Adjudication Committee*, EAC). Aufgrund der höheren Validität werden nur bestätigte Ereignisse dargestellt			

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko basiert auf der AM-NutzenV 5. Kapitel, § 5, Absatz 7 [7]. Es werden die Schweregerade der jeweiligen Symptome sowie das Ausmaß der Verbesserung für die Beurteilung herangezogen.

Für stetige Effektmaße wird bei statistisch signifikanten Mittelwertdifferenzen die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges‘ g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen (Semaglutid/Placebo) herangezogen. Dabei wird einem Vorschlag von Cohen [72] gefolgt, laut dem eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,2 einen kleinen Effekt indiziert, 0,5 einen mittleren und 0,8 einen großen Effekt.

Die Beurteilung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens basiert auf der in Abschnitt 4.4.1 dargestellten Einschätzung der Aussagesicherheit der Studie SUSTAIN 6. So ist die Studie dazu geeignet, einen Beleg für einen nachgewiesenen Zusatznutzen abzuleiten.

Die Studienpopulation der Studie SUSTAIN 6 entspricht wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben in den demografischen Baseline-Charakteristika (Alter, Geschlecht) sowie den krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Zielpopulation - Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko in Deutschland. Es zeigte sich über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg nahezu keine Effektmodifikationen für den potentiellen Effektmodifikator Region (Europa vs. Rest der Welt und OECD- vs. nicht OECD-Länder). Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 und der daraus abgeleitete Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zVT SoC + Placebo ist daher vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Tabelle 4-132: Übersicht der direkt-vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Semaglutid + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC

Nutzendimension	**Effektmaß[1] [95 %-KI]**	**Zusatznutzen**	
Bezeichnung des Endpunkts	**p-Wert**	**Ausmaß**	**Wahrscheinlichkeit**
Mortalität			
Gesamtmortalität[2]	HR: 1,031 [0,723; 1,470] p = 0,8671	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Kardiovaskuläre Mortalität[2]	HR: 0,955 [0,631; 1,443] p = 0,8258	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Morbidität			
Kardiovaskuläre Morbidität			
MACE[2] (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall)	HR: 0,729 [0,569; 0,935] p = 0,0129	**beträchtlich**	**Beleg**
Nicht tödlicher Schlaganfall[2]	HR: 0,608 [0,377; 0,982] p = 0,0421	**beträchtlich**	**Beleg**
Nicht tödlicher Myokardinfarkt[2]	HR: 0,729 [0,501; 1,063] p = 0,1004	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris[2]	HR: 0,813 [0,463; 1,427] p = 0,4699	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz[2]	HR: 1,094 [0,756; 1,583] p = 0,6329	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Koronare Revaskularisierung[2]	HR: 0,678 [0,500; 0,919] p = 0,0122	**beträchtlich**	**Beleg**
Transiente ischämische Attacke (TIA)[2]	HR: 0,769 [0,337; 1,753] p = 0,5320	Zusatznutzen nicht belegt	-
Mikrovaskuläre Morbidität			
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie[2]	HR: 0,609 [0,444; 0,837] p = 0,0022	**beträchtlich**	**Beleg**

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß[1] [95 %-KI]** **p-Wert**	**Zusatznutzen** **Ausmaß**	**Wahrscheinlichkeit**
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie[2]	HR: 1,733 [1,097; 2,739] p = 0,0184	**Schadenspotenzial**	**Beleg**
Weitere diabetesspezifische Morbiditätsendpunkte			
Änderung des HbA_{1c} bis Woche 104	MD: -0,87 [-1,0; -0,8] p < 0,0001 H' g: -0,58 [-0,7; -0,5]	**gering**	**Beleg**
Änderung des Körpergewichts bis Woche 104	MD: -3,66; [-4,1; -3,2]; p < 0,0001 H' g: -0,16 [-0,2; -0,1]	**nicht quantifizierbar**	**Beleg**
Schilddrüsenerkrankung[2]	RR: 0,67 [0,11; 3,99] OR: 0,667 [0,111; 3,995] RD: -0,06 [-0.33; 0,21] p = 1,0000[3]	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Pankreatitis[2]	RR: 0,75 [0,32; 1,78] OR: 0,749 [0,315; 1,783] RD: -0,18 [-0,72; 0,36] p = 0,6626[3]	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36v2			
PCS	MD: 1,05 [0,5; 1,6] p = 0,0002 H' g: 0,17 [0,1; 0,2]	**nicht quantifizierbar**	**Beleg**
MCS	MD: 0,57 [-0,1; 1,3] p = 0,1023	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Sicherheit			
Gesamtraten			
Anzahl Patienten mit ≥ SUE	RR: 0,90 [0,82; 0,99] OR: 0,850 [0,738; 0,980] RD: -3,74 [-7,02; -0,46] p = 0,0270[3]	**beträchtlich**	**Beleg**
Anzahl Patienten mit ≥ UE	RR: 0,99 [0,97; 1,02] OR: 0,930 [0,743; 1,164] RD: -0,67 [-2,75; 1,41] p = 0,5299[3]	Zusatznutzen / Schadenspotenzial nicht belegt.	-
Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	RR: 1,96 [1,57; 2,44] OR: 2,099 [1,650; 2,671] RD: 6,38 [4,35; 8,40] p < 0,0001[3]	**Schadenspotenzial**	**Beleg**

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß[1] [95 %-KI]** **p-Wert**	**Zusatznutzen** **Ausmaß**	**Wahrscheinlichkeit**
UE speziellen Interesses (UESI)			
Hypoglykämien			
Schwere Hypoglykämie	RR: 1,07 [0,53; 2,15] OR: 1,068 [0,526; 2,167] RD: 0,06 [-0,60; 0,72] p = 0,8594[3]	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
Nicht schwere symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)	RR: 1,07 [0,96; 1,19] OR: 1,099 [0,946; 1,276] RD: 1,96 [-1,15; 5,07] p = 0,2218[3]	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
Kardiovaskuläre UESI			
Herzinsuffizienz	RR: 1,45 [0,80; 2,63] OR: 1,452 [0,793; 2,660] RD: 0,49 [-0,30; 1,27] p = 0,2295[2]	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
Koronare Arterienerkrankung	RR:1,35 [0,73; 2,52] OR: 1,359 [0,723; 2,553] RD: 0,36 [-0,38; 1,11] p = 0,3459[3]	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
Koronararterienbypass	RR: 0,54 [0,28; 1,06] OR: 0,538 [0,273; 1,061] RD: -0,67 [-1,39; 0,05] p = 0,0970[3]	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
Periphere Revaskularisierung	RR: 0,35 [0,14; 0,89] OR: 0,351 [0,138; 0,892] RD: -0,67 [-1,23; -0,10] p = 0,0341[3]	**beträchtlich**	**Beleg**
Gastrointestinale UESI			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 1,45 [1,34; 1,58] OR: 1,938 [1,685; 2,228] RD: 16,10 [12,76; 19,44] p < 0,0001[3]	**Schadenspotenzial**	**Beleg**
Verminderter Appetit	RR: 5,75 [3,87; 8,54] OR: 6,268 [4,171; 9,421] RD: 8,07 [6,51; 9,63] p < 0,0001	**Schadenspotenzial**	**Beleg**

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß[1] [95 %-KI]** **p-Wert**	**Zusatznutzen** **Ausmaß**	**Wahrscheinlichkeit**
Weitere UESI			
Reaktionen an der Injektionsstelle	RR: 0,81 [0,43; 1,53] OR: 0,808 [0,425; 1,537] RD: -0,24 [-0,97; 0,49] p = 0,6251[3]	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-

1: Die dargestellten Effektschätzer wurden *post-hoc* nach den Anforderungen des G-BA berechnet. Alle durchgeführten *post-hoc* Analysen waren im Gegensatz zu den im Studienbericht dargestellten präspezifierten Analysen unadjustiert. Die Ergebnisse der vorliegenden post-hoc Analysen können daher leicht von den Ergebnissen im Studienbericht abweichen.

2: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein externes Komitee (*Event Adjudication Committee*, EAC). Es werden nur durch das EAC bestätigte Ereignisse dargestellt.

3: Der p-Wert wurde mittels Fishers exaktem Test berechnet und bezieht sich auf RR, OR und RD.

Mortalität

Im Rahmen der Studie SUSTAIN 6 konnte weder ein Vor- noch ein Nachteil für Semaglutid + SoC in den Endpunkten „Gesamtmortalität“ sowie „kardiovaskulärer Tod“ beobachtet werden. Diese Beobachtung bestätigt die Langzeitsicherheit von Semaglutid.

Ein Zusatznutzen von Semaglutid + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC in der Endpunktkategorie *Mortalität* ist damit nicht belegt.

Morbidität

Der Zusatznutzen von Semaglutid in der Endpunktkategorie *Morbidität* wurde an Hand kardiovaskulärer, mikrovaskulärer und weiterer diabetesspezifischer Endpunkte der Studie SUSTAIN 6 bewertet. Zu den kardiovaskulären Endpunkten gehörten der kombinierte Endpunkt „MACE“, die in diesem Endpunkt enthaltenen Zielereignisse „nicht tödlicher Schlaganfall“ und „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ sowie die Endpunkte „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“, „Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen“ und „transiente ischämische Attacke“. Die erhobenen mikrovaskulären Endpunkte umfassten „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ und „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“. Weitere diabetesspezifische Endpunkte waren die „Änderung des HbA_{1c} bis Woche 104“ sowie „Änderung des Körpergewichts bis Woche 104“. Ergänzend wurden die Endpunkte „Schilddrüsenerkrankung“ und „Pankreatitis“ betrachtet.

Kardiovaskuläre Morbidität

Die Analyse des primären Endpunktes „MACE“ ergab für Semaglutid + SoC eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 27 % gegenüber Placebo + SoC (HR: 0,729 [0,569; 0,935]). Bezogen auf die einzelnen von „MACE“ umfassten Zielereignisse, beruht dieser Vorteil für Semaglutid insbesondere auf einer statistisch signifikanten Risikoreduktion um 39 % für den Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“ (HR: 0,608 [0,377; 0,982]). Nicht tödliche Schlaganfälle sind sowohl bezüglich ihrer akuten Symptome als auch aufgrund der Langzeitkomplikationen, wie der hohen Wahrscheinlichkeit einer lebenslangen Behinderung, in hohem Maße patientenrelevant. Zudem haben nicht tödliche Schlaganfälle eine außergewöhnlich große sozialmedizinische Bedeutung, da die hohe Behandlungsintensität sowohl im Akutstadium als auch der Folgekomplikationen eine enorme finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem darstellt. Für das MACE-Zielereignis „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ konnte ein deutlicher numerischer Vorteil für Semaglutid + SoC gezeigt werden (HR: 0,729 [0,501; 1,063]), der die Signifikanz allerdings verfehlt.

Für den Endpunkt „Koronare Revaskularisierung“ zeigte sich ebenfalls eine statistisch signifikante Risikoreduktion zugunsten von Semaglutid + SoC (HR: 0,678 [0,500; 0,919]). Auch die Analyse der Endpunkte „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ sowie „transiente ischämische Attacke“ ergab jeweils einen numerischen Vorteil zugunsten von Semaglutid.

Unter der Therapie mit Semaglutid + SoC wurde also eine signifikante Risikoreduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere des schwerwiegenden Symptoms „nicht tödlicher Schlaganfall“ erreicht, aus der sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Placebo + SoC ableiten lässt.

Mikrovaskuläre Morbidität

Die Analyse des Endpunktes „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ ergab eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos, eine Nephropathie zu erleiden. Für Semaglutid + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC war das Risiko um 39 % gesenkt (HR: 0,609 [0,444; 0,837]). Gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“ [35] ist die Nierenerkrankung eine der häufigsten und gefährlichsten Komplikationen, welche 20-40 % aller Patienten mit Diabetes (definiert ab Mikroalbuminurie) im Krankheitsverlauf entwickeln [35]. Im fortgeschrittenen Stadium führt sie ohne Nierenersatztherapie zum Tod. Menschen mit Diabetes und Nephropathie haben ein weitaus höheres Risiko an kardiovaskulären Folgeerkrankungen zu versterben, als eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln [36]. Die Albuminurie und der Nierenfunktionsverlust sind unabhängige Risikomarker für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Die Wahrscheinlichkeit für Menschen mit Diabetes an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben, liegt um ein Vielfaches höher als die Wahrscheinlichkleit eine Niereninsuffizienz zu entwickeln [36]. Bereits eine Albuminurie ist für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ein starker Risikomarker. Je höher die Albuminausscheidung bei der Ausgangsuntersuchung ist, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit eines Fortschreitens bis hin zu Proteinurie [37].

Dem gegenüber steht ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ unter der Therapie mit Semaglutid + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC.

Es ist bekannt, dass eine schnelle und intensive Verbesserung der glykämischen Kontrolle, insbesondere bei Patienten mit langer Dauer der Diabetes-Erkrankung, hohem Ausgangs HbA_{1c} und mit vorbestehenden Komplikationen diabetischer Retinopathien und unter Insulinbehandlung, zu einer vorübergehenden Verschlechterung bestehender diabetischer Retinopathien führen kann [39]. Langfristig betrachtet, kann eine adäquate glykämische Kontrolle jedoch die Progression von Retinopathien verlangsamen [65, 69]. Die Mehrheit der Patienten, bei denen im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 eine Komplikation diabetischer Retinopathie auftrat, wiesen bereits zu Studienbeginn eine diesbezügliche Vorerkrankung auf. So war für Patienten ohne Retinopathie in der Vorgeschichte das Risiko, eine Retinopathie zu erleiden, unter Semaglutid-Behandlung im Vergleich zu Placebo + SoC nicht erhöht [39]. Die typischen diabetesbedingten Komplikationen im Auge reichen von einer Sehschärfenminderung durch die diabetische Retinopathie, einer vorzeitigen Linsentrübung bis hin zur Erblindung oder zum Verlust des Auges [38]. Mittels augenärztlicher Vorsorgeuntersuchungen und rechtzeitiger Therapie kann eine Erblindung in der Regel verhindert werden [38].

Die möglichst normnahe Blutzuckereinstellung wurde lange als der bestverfügbare Schutz vor Retinopathien angesehen und dabei in ihrer Wertigkeit überschätzt [21]. Sowohl bei T1DM als auch bei T2DM mehren sich die Hinweise, dass diese normnahe Blutzuckereinstellung in einem fortgeschrittenen Stadium der Retinopathie die weitere Progression nicht mehr verhindern kann [21]. Zur Vermeidung von Retinopathien wird generell empfohlen, einen HbA_{1c}-Wert unter 7 % anzustreben [21]. In der Literatur wird jedoch vor einem zu strengen Einhalten dieser Zielsetzung gewarnt, da durch das Absenken des HbA_{1c} auf wesentlich tiefere Werte das Hypoglykämierisiko ansteigt, das vor allem bei T2DM-Patienten mit bereits bestehenden Schäden an den großen Blutgefäßen ungünstig ist [21].

Eine schnelle und starke Blutzuckeroptimierung während der Schwangerschaft, nach bariatrischer Chirurgie (Zum Beispiel Magenverkleinerung) und nach intensivierter Insulinbehandlung führte in verschiedenen Studien zudem zunächst zu einem beschleunigten Fortschreiten der diabetischen Retinopathie [39]. Dieses als „*early worsening*“ bezeichnete Phänomen bildet sich jedoch nach heutiger Kenntnis wieder zurück und die Langzeitprognose ist bei sofortiger guter Einstellung günstiger [38].

Zur Verhinderung bzw. Progressionsverzögerung einer diabetischen Retinopathie ist neben der Blutzuckeroptimierung die Blutdrucksenkung mittels Gabe eines *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE)-Hemmers als bisheriges Therapieprinzip etabliert [21]. Zudem ist bei T2DM-Patienten die Berücksichtigung des Blutdrucks und einer Nierenschädigung bereits bei erstermaliger Diagnose einer Retinopathie vonnöten. Angelehnt an die Sekundärintervention nach einem Herzinfarkt sollten auch Menschen mit T2DM und gleichzeitiger Nephropathie entsprechend behandelt werden [21]. Langfristig profitieren diese Patienten von einer intensivierten Kombinationsbehandlung von hohem Blutzucker, Blutdruck und Blutlipiden sowie von Plättchenaggregationshemmung zusätzlich zur Lebensstilintervention [21].

Bezogen auf die einzelnen Zielereignisse beruhte der Behandlungsunterschied im Endpunkt „Komplikationen diabetischer Retinopathie“ auf der Notwendigkeit einer Photokoagulation sowie Glaskörperblutungen, nur eine sehr geringe Anzahl an Fällen von Diabetes-bedingter Erblindung verzeichnet wurden. Es ist davon auszugehen, dass Retinopathien, gerade wenn dieses Risiko bekannt ist, durch regelmäßige Überwachung behandelbar und deren Verschlechterung vermeidbar sind.

Insgesamt ergibt sich aus der signifikanten Risikoreduktion für Nephropathie als schwerwiegende Langzeitkomplikation des T2DM ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Semaglutid + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC, dem ein **potentieller Schaden** hinsichtlich des erhöhten Risikos für Retinopathien gegenübersteht.

Weitere diabetesspezifische Morbiditätsendpunkte

Die Analyse des Endpunktes „Änderung des HbA_{1c} bis Woche 104“ ergab einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil mittlerer Effektstärke zugunsten von Semaglutid (H’ g: -0,58; [-0,7; -0,5]). Gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie [2], ist die Senkung des HbA_{1c}-Wertes zur Vorbeugung von Folgekomplikationen nach wie vor ein primäres Ziel der Therapie des T2DM.

Auch die Analyse des Endpunktes „Änderung des Körpergewichts bis Woche 104“ ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC (H’ g: -0,16 [-0,2; -0,1]). Gemessen an der standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g liegt das Ausmaß des Behandlungsunterschiedes in einem nicht quantifizierbaren Bereich.

Da es sich bei der Senkung des HbA_{1c}-Wertes um eine moderate Verringerung eines nicht schwerwiegenden Symptoms handelt, lässt sich aus diesen Morbiditätsendpunkt ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** für Semaglutid + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Zusatznutzen von Semaglutid in der Endpunktkategorie *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* wurde an Hand des generischen Fragebogens SF-36 (Version 2) untersucht.

Die Analyse der körperlichen Summenskala (PCS) sowie der zugehörigen einzelnen Dimensionen ergab gemessen an der Mittelwertdifferenz jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil für Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC. Das zugehörige Hedges´ g liegt jedoch sowohl für die PCS als auch für die einzelnen Dimensionen unterhalb von 0,2, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich um einen irrelevanten Effekt handelt.

Die Analyse der psychischen Summenskala (MCS) sowie der zugehörigen einzelnen Dimensionen ergab keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Zusatznutzen von Semaglutid + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC in der Endpunktkategorie *gesundheitsbezogene Lebensqualität* ist damit nicht belegt. Es ist aber hervorzuheben, dass trotz dem vermehrten Auftreten typischer gastrointestinaler Nebenwirkungen kein Nachteil bei der Behandlung mit Semaglutid im Vergleich zu Placebo in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität besteht, sondern sich die Lebensqualität der Patienten sogar leicht verbessert.

Sicherheit

Der Zusatznutzen von Semaglutid in der Endpunktkategorie *Sicherheit* wurde an Hand der Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), unerwünschter Ereignisse (UE) und vorzeitiger Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie einzelner unerwünschter Ereignisse speziellen Interesses untersucht.

Gesamtraten

Die Analyse der Gesamtrate der SUE ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Semaglutid + SoC (RR: 0,90 [0,82; 0,99]). Die Analyse der Systemorganklassen (SoC) nach MedDRA zeigt, dass die häufigsten dieser Ereignisse Herzerkrankungen, Infektionen und parasitäre Befälle, chirurgische und medizinische Eingriffe sowie Erkrankungen des Nervensystems waren. Die Betrachtung der Ereignisse auf SoC-Ebene ergab außerdem, dass der Vorteil für Semaglutid + SoC hauptsächlich auf kardiovaskulären Ereignissen beruht.

Die Analyse der Gesamtrate der UE ergab keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Anzahl der Patienten, welche die Therapie aufgrund von UE vorzeitig abgebrochen haben, war unter Semaglutid + SoC signifikant erhöht (RR: 1,96 [1,57; 2,44]). Dies ist vorwiegend auf die Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ zurückzuführen. Hierbei waren die häufigsten Ereignisse Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen. Ein Großteil der berichteten gastrointestinalen Ereignisse wurde bezüglich des Schweregrades aber als mild bis moderat eingestuft.

Gastrointestinale Nebenwirkungen sind eine bekannte Begleiterscheinung der Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten. So sind auch nach Ansicht des G-BA *„im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden […]. Es ist daher fraglich inwieweit einzelne Symptome als jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können"* [73].

Laut Studienbericht, waren gastrointestinale Ereignisse außerdem die häufigste Ursache für Therapieabbrüche aufgrund von UE, weshalb auch diese beiden Kategorien gemeinsam betrachtet werden sollten. Wie die Analyse des Fragebogens SF-36v2 zeigt, wirkte sich das vermehrte Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen unter Semaglutid + SoC nicht auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten aus. Im Gegenteil: Die Lebensqualität der Patienten verbessert sich sogar, wenn auch nur in geringem Maße. Gesondert zu betrachten ist außerdem das vermehrte Auftreten des UE „verminderter Appetit" in der Semaglutid + SoC-Gruppe, da es wahrscheinlich ist, dass ein verminderter Appetit zu einer bei übergewichtigen T2DM-Patienten angestrebten Gewichtsreduktion beiträgt und daher von den Patienten häufig als nicht negativ wahrgenommen wird.

Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI)

Die Analyse der Endpunkte „schwere Hypoglykämie" sowie „nicht schwere Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)" ergab keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Ergebnisse bestätigen, dass Semaglutid bei langfristiger und effektiver Senkung des HbA_{1c}-Wertes nicht zu einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien führt.

Einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Semaglutid + SoC ergab die Analyse des UESI „periphere Revaskularisierung". Da dieses Ereignis auf schwerwiegende Langzeitfolgen des T2DM zurückzuführen ist [74-76], lässt sich hieraus ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Semaglutid + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC ableiten.

Die Analyse der UESI „Herzinsuffizienz", „koronare Arterienerkrankung" sowie „Koronararterienbypass" ergab keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch im Endpunkt „Reaktionen an der Injektionsstelle" lag kein relevanter Unterschied zwischen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC vor.

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie *unerwünschte Ereignisse* ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Semaglutid + SoC gegenüber der zVT SoC + Placebo für die Endpunkte „Gesamtrate SUE" und „periphere Revaskularisierung". Dem gegenüber steht ein vermehrtes Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen, welches sich auch in einer höheren Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse wiederspiegelt, weshalb sich insgesamt ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC ableiten lässt.

Fazit

Die Ergebnisse der diesem Dossier zugrunde liegenden Studie SUSTAIN 6 belegen die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid zur Behandlung des T2DM. Aufgrund der langen Studiendauer von 104 Wochen randomisierter Behandlungsphase, der Größe der Studienpopulation von insgesamt 3.297 Patienten und dem hohen kardiovaskulären Risiko der eingeschlossenen Patienten sind die Ergebnisse dieser Studie von außerordentlicher Relevanz.

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 wieder. Die für die Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten typischen gastrointestinalen 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 therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT festzustellen, die sich in einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen äußert. Entsprechend der AM-NutzenV § 5, Absatz 7 [7] 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.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-133: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle durch ein oder mehrere blutzuckersenkende Arzneimittel, zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität	Beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Beleg)

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend, es wurden keine nicht randomisierten Studien vorgelegt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend, es liegen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[16], Molenberghs 2010[17]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[18]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[19]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[16] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[17] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[18] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[19] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-134: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Abkürzung im Dossier	Quellen
NN9535-3744	SUSTAIN 6	[39, 52-60]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA (2018): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V Beratungsanforderung 2017-B-214 (Wirkstoff: Semaglutid).
2. 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.
3. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), (2016): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK Langfassung - 4. Auflage, 2016. [Zugriff: 25.06.2018]. URL: https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4aufl-vers1-lang.pdf.
4. 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.
5. EMA (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ozempic. [Zugriff: 27.09.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_de.pdf.
6. EMA (2017): Assessment report Ozempic. [Zugriff: 22.02.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004174/WC500244165.pdf.
7. 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.
8. 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.
9. 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 Arzneimittelnmit 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.

10. IQWiG (2017): Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid. [Zugriff: 28.03.2018]. URL: https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a17-09-bewertung-der-studie-leader-zu-liraglutid-rapid-report.7790.html.
11. G-BA (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin. [Zugriff: 03.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf.
12. 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.
13. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.
14. G-BA (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Absatz 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid). [Zugriff: 07.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2647/2014-01-23_AM-RL-III_Studie%20%C2%A792-Glinide_TrG.pdf.
15. 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 -Sacubitril/Valsartan. [Zugriff: 20.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3823/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubutril_Valsartan_D-207_TrG.pdf.
16. Laakso M (2010): Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. Diabetes care; 33(2):442-9.
17. Norgaard ML, Andersen SS, Schramm TK, Folke F, Jorgensen CH, Hansen ML, et al. (2010): Changes in short- and long-term cardiovascular risk of incident diabetes and incident myocardial infarction--a nationwide study. Diabetologia; 53(8):1612-9.
18. Young BA, Lin E, Von Korff M, Simon G, Ciechanowski P, Ludman EJ, et al. (2008): Diabetes complications severity index and risk of mortality, hospitalization, and healthcare utilization. The American journal of managed care; 14(1):15-23.
19. Laakso M (2001): Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. Journal of internal medicine; 249(3):225-35.
20. Leon BM, Maddox TM (2015): Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. World J Diabetes; 6(13):1246-58.
21. 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.

22. 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&uact=8&ved=2ahUKEwiN9I-st6TeAhXKC-wKHe2kCPAQFjAAegQICRAC&url=https%3A%2F%2Fwww.diabetesde.org%2Fsystem%2Ffiles%2Fdocuments%2Fgesundheitsbericht_2018.pdf&usg=AOvVaw36ZIloDNXdb_t3IDHF2J0F.
23. 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.
24. Kompetenznetz Schlaganfall (2018): Kompetenznetz Schlaganfall . Die Symptome. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/51.0.html.
25. gesundheitsinformation.de (2018): Themen von A - Z: Schlaganfall. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: https://www.gesundheitsinformation.de/schlaganfall.2078.de.html.
26. Schmid T (2015): Costs of treating cardiovascular events in Germany: a systematic literature review. Health economics review; 5(1):27.
27. Robert Koch Institut (RKI) & Statistisches Bundesamt (2008): Health in Germany. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: http://www.gbe-bund.de/pdf/gesundheitsbericht_E.pdf.
28. Statistisches Bundesamt (2018): Vollstationär behandelte Patientinnen und Patienten (einschließlich Sterbe- und Stundenfälle) in Krankenhäusern nach der ICD-10 im Jahr 2016. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/Diagnosen.html.
29. Robert Koch Institut (RKI) (2018): Gesundheitsmonitoring - Herz-Kreislauf-Erkrankungen. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/HKK/HKK_node.html.
30. Lindig C, Brüggenjürgen B, Willich S, Reinhold T (2010): Die Kosten des Schlaganfalls – eine Längsschnittanalyse. PharmacoEconomics German Research Articles; 8(2):97-107.
31. Fuchs S, Klauss V, Dieterle C, Wasem J, Aidelsburger P (2008): Behandlungskosten bei Myokardinfarkt, Schlaganfall und Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Risikofaktoren aus Sicht der Gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland. PharmacoEconomics German Research Articles; 6(1):3-18.
32. Caro JJ, Huybrechts KF, Duchesne I (2000): Management patterns and costs of acute ischemic stroke : an international study. For the Stroke Economic Analysis Group. Stroke; 31(3):582-90.
33. Sitzer M, Neumann-Haefelin T, Berkefeld J, Steinmetz H (2003): Der Schlaganfall – eine Herausforderung für die klinische Forschung. Forschung Frankfurt; (3-4):19-26.
34. IQWiG (2017): Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 03.01.2018]. URL: http://iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.

35. 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.
36. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR (2003): Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney international; 63(1):225-32.
37. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH (1997): Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. BMJ (Clinical research ed); 314(7083):783-8.
38. Kollias AN, Ulbig MW (2010): Diabetische Retinopathie. Dtsch Arztebl International; 107(5):75-84.
39. 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.
40. IQWiG (2009): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht. [Zugriff: 09.05.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_DWS-Vorbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. G-BA (2017): Niderschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-005 - Semaglutid zur Bedlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen.
46. 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 – Sarilumab. [Zugriff: 09.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_TrG.pdf.
47. G-BA (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer-tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib. [Zugriff: 09.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4601/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_TrG.pdf.

48. Novo Nordisk Pharma GmbH (2018): Post-hoc Analyses NN9535-3744 (SUSTAIN 6).
49. 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.
50. Grouven U, Beckmann, L., Bender, R., Lange, S. (2013): Kriterien zur Überprüfung der Anwendbarkeit von Studienergebnissen - IQWiG im Dialog, 21.06.2013. [Zugriff: 14.09.2018]. URL: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjEwYWijLrdAhUDlSwKHYqsA0EQFjAAegQIARAC&url=https%3A%2F%2Fwww.iqwig.de%2Fdownload%2F13-06-21_IQWiG_im_Dialog_Ulrich_Grouven_Kriterien_zur_Ueberpruefung_der_Anwendbarkeit_von_Studienergebnissen.pdf&usg=AOvVaw219fldBasMngU3AvOvOwOj.
51. IQWiG (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 638 - Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen - Arbeitspapier Auftrag GA18-01 Version 1.0 Stand: 20.06.2018. [Zugriff: 18.07.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/GA18-01_Uebertragbarkeit-von-Studienergebnissen-auf-Teilpopulationen_Arbeitspapier_V1-0.pdf.
52. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. (2016): Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine; 375(19):1834-44.
53. Carlsson Petri KC, Ingwersen SH, Flint A, Zacho J, Overgaard RV (2018): Semaglutide s.c. Once-Weekly in Type 2 Diabetes: A Population Pharmacokinetic Analysis. Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders; 9(4):1533-47.
54. Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-3744 2012-002839-28 (EudraCT Number) U1111-1131-7227 (Other Identifier: WHO) - Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01720446). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01720446
55. Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-3744 - A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2012-002839-28). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002839-28
56. Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-3744 - A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN™ 6 – Long term outcomes - WHO ICTRP (EUCTR2012-002839-28-GB). Stand des Eintrags: 01.06.2014. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002839-28-GB

57. Novo Nordisk As (2018): 2012-002839-28 NCT01720446 NN9535-3744 ver 2.0 dated 02 Oct 2012 U1111-1131-7227 - A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes (SUSTAINâ?¢ 6 â?? Long term outcomes) - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/011714). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011714
58. Novo Nordisk (2016): 2012-002839-28 NCT01720446 NN9535-3744 U1111-1131-7227 - A Long-term, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multinational, Multi-centre Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN™ 6 - Long-term Outcomes) - SUSTAIN™ 6 - WHO ICTRP (DRKS00005418). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005418
59. Novo Nordisk A/S (2012): A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes - PharmNet.Bund (2012-002839-28). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
60. Novo Nordisk A/S (2016): Studienbericht: SUSTAIN 6 – Long-term Outcomes: A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes Trial Phase: 3a. Studienbericht der Studie SUSTAIN-6 (NN9535-3744).
61. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, et al. (2018): 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. Circulation; 137(9):961-72.
62. American Diabetes Association (ADA) (2012): Standards of medical Care in Diabetes - 2012. Diabetes care; 35 Suppl 1:S11-63.
63. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR (2016): Qualitätsbericht 2016: Disease-Management-Programme in Nordrhein. [Zugriff: 26.06.2018]. URL: https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp16.pdf.
64. 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: Supplementary Material. Stand: Nov 27 [Zugriff: 12.10.2018]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5888154/bin/DOM-20-889-s001.pdf.
65. ACCORDION Eye Study Group ASG (2016): Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. Diabetes care; 39(7):1089-100.
66. American Diabetes Association (ADA) (2016): Standards of Medical Care in Diabetes—2016. Diabetes care; 39(Suppl 1):S1-S111.
67. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. (1995): Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes research and clinical practice; 28(2):103-17.

68. 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.
69. 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.
70. Novo Nordisk (2017): Semaglutide subcutaneous once-weekly - NDA 209637 Briefing Document Endocrinologic and Metabolic Drug Advisory Committee October 18, 2017.
71. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2018): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf.
72. Cohen J (1988): CHAPTER 2 - The t Test for Means. In: Cohen J: Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Academic Press; 19-74.
73. G-BA (2015): 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 - Dulaglutid. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf.
74. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M (1998): Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. The New England journal of medicine; 339(4):229-34.
75. Mak K-H, Faxon DP (2003): Clinical studies on coronary revascularization in patients with type 2 diabetes. European Heart Journal; 24(12):1087-103.
76. Selvin E, Erlinger TP (2004): Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. Circulation; 110(6):738-43.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[20]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550

[20] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-135: Suchstrategie für RCT in Medline

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search): Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations July 31, 2018; Ovid MEDLINE(R) 1946 to July Week 3 2018; Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 31, 2018; Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print July 31, 2018	
Datum der Suche	01.08.2018	
Zeitsegment	1946 bis 01.August 2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [13]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	semaglutid*.mp.	180
2	Ozempic*.mp.	3
3	(NN-9535 or “NN 9535” or NN9535).mp.	3
4	(NN-9536 or “NN 9536” or NN9536).mp.	0
5	(NN-9931 or “NN 9931” or NN9931).mp.	0
6	(NNC-0113-0217 or “NNC 0113-0217” or NNC01330217).mp.	1
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	181
8	randomized controlled trial.pt.	465.381
9	randomized.mp.	749.187
10	placebo.mp.	196.888
11	8 OR 9 OR 10	808.027
12	7 AND 11	76
Zum Zeitpunkt der Suche gab es keinen *MeSH term* für Semaglutid in Medline.		

Tabelle 4-136: Suchstrategie für RCT in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	01.08.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 July 31	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [13]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	semaglutid*.mp.	525
2	Ozempic*.mp.	10
3	exp semaglutide/	495
4	(NN-9535 or “NN 9535” or NN9535).mp.	13
5	(NN-9536 or “NN 9536” or NN9536).mp.	1
6	(NN-9931 or “NN 9931” or NN9931).mp.	0
7	(NNC-0113-0217 or “NCC 0113-0217” or NNC01130217) .mp.	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	532
9	random*.tw.	1.324.883
10	placebo*.mp.	424.123
11	double-blind*.tw.	191.616
12	9 or 10 or 11	1.574.004
13	8 and 12	266

Tabelle 4-137: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	01.08.2018	
Zeitsegment	ohne zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	limitiert auf trials (Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central))	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	semaglutid*	141
2	Ozempic*	0
3	NN-9535 or “NN 9535” or NN9535	5
4	NN-9536 or “NN 9536” or NN9536	1
5	NN-9931 or “NN 9931” or NN9931	0
6	NNC-0113-0217 or “NNC 0113-0217” or NNC01130217	1
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	144 [all] 139 [trials]
Zum Zeitpunkt der Suche gab es keinen *MeSH term* für Semaglutid.		

Die bibliographische Literaturrecherche für direkt vergleichende Studien am 01. August 2018 hat insgesamt 481 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 175 Treffer als Dubletten identifiziert. 304 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Die verbleibenden 2 Publikation wurde im Volltext gesichtet.

Die beiden im Volltext gesichteten Publikationen [39, 52] entsprechen der Studie NN9535-3744 (SUSTAIN 6) des pharmazeutischen Unternehmers und wurden eingeschlossen.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-138: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.08.2018
Suchstrategie	semaglutid OR semaglutide OR ozempic OR NN-9535 OR “NN 9535” OR NN9535 OR NN-9536 OR “NN 9536” OR NN9536 OR NN-9931 OR “NN 9931” OR NN9931 OR NNC-0113-0217 OR “NNC 0113-0217” OR NNC01130217
Treffer	74
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.08.2018
Suchstrategie	semaglutid OR semaglutide OR ozempic OR NN-9535 OR “NN 9535” OR NN9535 OR NN-9536 OR “NN 9536” OR NN9536 OR NN-9931 OR “NN 9931” OR NN9931 OR NNC-0113-0217 OR “NNC 0113-0217” OR NNC01130217
Treffer	26
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.08.2018
Suchstrategie	semaglutid* OR ozempic OR NN-9535 OR NN 9535 OR NN9535 OR NN-9536 OR NN 9536 OR NN9536 OR NN-9931 OR NN 9931 OR NN9931 OR NNC-0113-0217 OR NNC 0113-0217 OR NNC01130217

Treffer	221 [106 trials]
Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	01.08.2018
Suchstrategie	semaglutid* [active substance] OR ozempic [active substance] OR NN9535 [active substance] OR NNC-0113-0217 [active substance] OR semaglutid* [textfelder] OR ozempic [textfelder] OR NN9535 [textfelder] OR NNC-0113-0217 [textfelder]
Treffer	12
Eine separate Suche nach weiteren Synonymen ergab keine weiteren Treffer.	

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 74 Treffer. Darunter war eine relevante Studie (SUSTAIN 6).

Die Suche im EU-CTR ergab 26 Treffer. Darunter war ein relevanter Treffer (SUSTAIN6).

Die Suche im ICTRP Search Portal ergab 221 Treffer, die 106 Studien entsprachen. Darunter waren 3 relevante Treffer, die der Studie SUSTAIN 6 entsprachen.

Die Suche bei PharmNet.Bund ergab 12 Treffer. Darunter war eine relevante Studie (SUSTAIN 6).

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend, alle im Volltext gesichteten Dokumente wurden eingeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-139: Liste der ausgeschlossenen Studien.

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT03548935	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4373 U1111-1200-8053 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003436-36 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - STEP 1: Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People Suffering From Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03548935). Stand des Eintrags: 17.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03548935	A1 (Population)
2	NCT03596450	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4416 U1111-1207-6474 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - ong Term Comparative Effectiveness of Once Weekly Semaglutide Versus Standard of Care in a Real World Adult US Population With Type 2 Diabetes - a Randomized Pragmatic Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03596450). Stand des Eintrags: 23.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03596450	A7 (Publikationstyp)
3	NCT03457012	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4428 U1111-1205-5853 (Other Identifier: World Health Organisation (WHO)) - A Research Study Looking at How Semaglutide Works in People With Type 2 Diabetes in Canada, as Part of Local Clinical Practice - ClinicalTrials.gov (NCT03457012). Stand des Eintrags: 07.03.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03457012	A5 (keine RCT)
4	NCT03548987	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4376 U1111-1201-0898 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003473-34 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People Suffering From Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03548987). Stand des Eintrags: 19.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03548987	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
5	NCT03598621	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4387 U1111-1200-8075 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003437-29 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Research Study to Look at Similarity Between Semaglutide Versions in Different Injection Tools - ClinicalTrials.gov (NCT03598621). Stand des Eintrags: 25.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03598621	A1 (Population)
6	NCT03288740	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-3686 U1111-1149-6572 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Trial to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Semaglutide in Healthy Chinese Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03288740). Stand des Eintrags: 12.04.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03288740	A1 (Population)
7	NCT03144271	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-1820 2007-000303-15 (EudraCT Number) U1111-1193-6996 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Dose Escalation Trial of Single Subcutaneous Doses of NNC 0113-0217 to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03144271). Stand des Eintrags: 08.05.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03144271	A1 (Population)
8	NCT03574597	Novo Nordisk A/S (2018): EX9536-4388 2017-003380-35 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1200-5564 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03574597). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03574597	A1 (Population)
9	NCT03552757	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4374 U1111-1200-8148 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003414-10 (Other Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People With Type 2 Diabetes Suffering From Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03552757). Stand des Eintrags: 19.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03552757	A3 (Komparator)
10	NCT03357380	Novo Nordisk A/S (2017): NN9931-4381 2017-001193-42 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1194-3900 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Study on How Semaglutide Works on Early Stages of Scar Tissue in the Liver Assessed by Pictures of the Liver - ClinicalTrials.gov (NCT03357380). Stand des Eintrags: 04.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03357380	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
11	NCT03574584	Novo Nordisk A/S (2018): NN9747-4261 U1111-1191-5147 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Research Study of NNC0165-1562 and Semaglutide in People Who Are Overweight or Obese - ClinicalTrials.gov (NCT03574584). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03574584	A1 (Population)
12	NCT03600480	Novo Nordisk A/S (2018): NN9838-4395 U1111-1203-6796 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Research Study of How NNC0174-0833 Taken With Semaglutide Works in People Who Are Overweight or Obese - ClinicalTrials.gov (NCT03600480). Stand des Eintrags: 25.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03600480	A1 (Population)
13	NCT03191396	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4339 2016-004965-22 (Registry Identifier: EudraCT) U1111-1190-5868 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Research Study Comparing a New Medicine Semaglutide to Liraglutide in People With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03191396). Stand des Eintrags: 08.06.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03191396	A1 (Population)
14	NCT02877355	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4267 2015-004534-10 (EudraCT Number) U1111-1175-5246 (Other Identifier: WHO) - Investigation of the Effect of Upper Gastrointestinal Disease on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes. - ClinicalTrials.gov (NCT02877355). Stand des Eintrags: 23.05.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02877355	A2 (Intervention)
15	NCT03086330	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4269 2016-000904-27 (EudraCT Number) U1111-1180-1213 (Other Identifier: WHO (World Health Organization)) JapicCTI-173542 (Registry Identifier: JAPIC) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to SGLT-2i in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT03086330). Stand des Eintrags: 21.06.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03086330	A1 (Population)
16	NCT03136484	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4270 2016-000989-35 (EudraCT Number) U1111-1180-3651 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Canagliflozin as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03136484). Stand des Eintrags: 04.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03136484	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
17	NCT02557620	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4215 2014-005171-84 (EudraCT Number) U1111-1164-2741 (Other Identifier: WHO) - Comparing Semaglutide Administered Subcutaneously Once Daily to Semaglutide Administered Subcutaneously Once Weekly - ClinicalTrials.gov (NCT02557620). Stand des Eintrags: 04.01.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02557620	A1 (Population)
18	NCT02970942	Novo Nordisk A/S (2016): NN9931-4296 2016-000685-39 (EudraCT Number) U1111-1179-7464 (Other Identifier: WHO) - Investigation of Efficacy and Safety of Three Dose Levels of Subcutaneous Semaglutide Once Daily Versus Placebo in Subjects With Non-alcoholic Steatohepatitis. - ClinicalTrials.gov (NCT02970942). Stand des Eintrags: 17.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02970942	A1 (Population)
19	NCT02231684	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3687 2013-004566-34 (EudraCT Number) U1111-1149-3980 (Other Identifier: WHO) - Investigating the Pharmacokinetics of Subcutaneous Injections With 1 mg/mL, 3 mg/mL, and 10 mg/mL Semaglutide Strengths and the Absolute Bioavailability of Semaglutide - ClinicalTrials.gov (NCT02231684). Stand des Eintrags: 26.01.2015. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02231684	A1 (Population)
20	NCT02210871	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3651 U1111-1149-3924 (Other Identifier: WHO) 2009-011673-33 (EudraCT Number) - Investigating the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability After a Single Subcutaneous Injection of Semaglutide in Subjects With Mild, Moderate or Severe Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function - ClinicalTrials.gov (NCT02210871). Stand des Eintrags: 21.12.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02210871	A1 (Population)
21	NCT02146079	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3634 U1111-1147-6660 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142550 (Registry Identifier: JAPIC) - A Trial to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and the Safety and Tolerability of Semaglutide in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02146079). Stand des Eintrags: 18.04.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02146079	A1 (Population)
22	NCT02016911	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-4082 2013-000550-21 (EudraCT Number) U1111-1139-1272 (Other Identifier: WHO) - Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Hepatic Impairment - ClinicalTrials.gov (NCT02016911). Stand des Eintrags: 15.05.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02016911	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
23	NCT02060266	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3789 2013-001769-18 (EudraCT Number) U1111-1142-0810 (Other Identifier: WHO) - Trial Investigating the Absorption, Metabolism and Excretion After a Single Subcutaneous Dose of 3H - Semaglutide in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02060266). Stand des Eintrags: 28.03.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02060266	A1 (Population)
24	NCT02648204	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4216 2014-005375-91 (EudraCT Number) U1111-1164-8495 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Dulaglutide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. - ClinicalTrials.gov (NCT02648204). Stand des Eintrags: 14.06.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02648204	A1 (Population)
25	NCT02920385	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4279 2015-005558-36 (EudraCT Number) U1111-1177-2807 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Levothyroxine and the Influence of Co-administered Tablets on the Pharmacokinetics of Semaglutide Administered Orally in Healthy Subjects. - ClinicalTrials.gov (NCT02920385). Stand des Eintrags: 14.12.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02920385	A1 (Population)
26	NCT02249871	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4141 2013-005513-12 (EudraCT Number) U1111-1151-5077 (Other Identifier: WHO) - Investigating the Influence of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02249871). Stand des Eintrags: 09.04.2015. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02249871	A1 (Population)
27	NCT02161588	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4140 U1111-1148-4141 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142572 (Other Identifier: JAPIC) - A Trial to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02161588). Stand des Eintrags: 03.12.2014. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02161588	A1 (Population)
28	NCT02254291	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-4092 U1111-1140-5334 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142663 (Registry Identifier: JAPIC) - A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly Versus Sitagliptin Once Daily in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02254291). Stand des Eintrags: 18.08.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02254291	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
29	NCT02207374	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-4091 U1111-1140-3081 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142640 (Registry Identifier: JAPIC) - A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly in Monotherapy or in Combination With One OAD in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02207374). Stand des Eintrags: 08.12.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02207374	A1 (Population)
30	NCT03061214	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4114 U1111-1149-0432 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) CTR20161003 (Registry Identifier: China Drug Trials (China)) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN - CHINA MRCT) - ClinicalTrials.gov (NCT03061214). Stand des Eintrags: 11.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03061214	A1 (Population)
31	NCT02147431	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3684 2013-002751-15 (EudraCT Number) U1111-1144-7019 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Hypoglycaemic Counterregulation Compared to Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02147431). Stand des Eintrags: 08.12.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02147431	A3 (Komparator)
32	NCT02243098	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3818 2013-001288-22 (EudraCT Number) U1111-1140-8551 (Other Identifier: WHO) - Investigating the Influence of Semaglutide on the Pharmacokinetics of Single Doses of Atorvastatin and Digoxin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02243098). Stand des Eintrags: 04.04.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02243098	A1 (Population)
33	NCT02128932	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3625 2013-004392-12 (EudraCT Number) U1111-1146-0211 (Other Identifier: WHO) NL47781.018.14 (Registry Identifier: National Registry in The Netherlands) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once Weekly Versus Insulin Glargine Once Daily as add-on to Metformin With or Without Sulphonylurea in Insulin-naïve Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02128932). Stand des Eintrags: 08.03.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02128932	A1 (Population)
34	NCT02070510	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4065 2013-001087-39 (EudraCT Number) U1111-1140-3741 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Lisinopril and Warfarin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02070510). Stand des Eintrags: 26.08.2014. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02070510	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
35	NCT02461589	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4191 2014-003196-39 (EudraCT Number) U1111-1159-4923 (Other Identifier: WHO) - Dose-finding of Semaglutide Administered Subcutaneously Once Daily Versus Placebo and Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02461589). Stand des Eintrags: 28.02.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02461589	A2 (Intervention)
36	NCT02305381	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3627 2013-004502-26 (EudraCT Number) U1111-1149-3738 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142729 (Other Identifier: JAPIC) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to Basal Insulin Alone or Basal Insulin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02305381). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02305381	A1 (Population)
37	NCT02014259	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-4079 2013-000682-36 (EudraCT Number) U1111-1139-4281 (Other Identifier: WHO) - Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Various Degrees of Impaired Renal Function - ClinicalTrials.gov (NCT02014259). Stand des Eintrags: 19.04.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02014259	A1 (Population)
38	NCT02212067	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3635 2013-002173-22 (EudraCT Number) U1111-1143-1206 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Effects of Semaglutide on ß-cell Function in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02212067). Stand des Eintrags: 07.03.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02212067	A6 (Studiendauer)
39	NCT02172313	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4154 2013-004707-39 (EudraCT Number) U1111-1149-8127 (Other Identifier: WHO) - Effect of Food on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02172313). Stand des Eintrags: 21.10.2014. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02172313	A1 (Population)
40	NCT01766245	Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-4010 2012-002212-20 (EudraCT Number) U1111-1130-3931 (Other Identifier: WHO) - A Randomised, Single Centre, Double-blind, Two-period, Cross-over Trial in Healthy Subjects Investigating the Bioequivalence Between Subcutaneous Injections of Semaglutide Produced by Two Manufacturing Processes - ClinicalTrials.gov (NCT01766245). Stand des Eintrags: 25.06.2014. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01766245	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
41	NCT01885208	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3624 2012-004826-92 (EudraCT Number) U1111-1135-8647 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Exenatide ER 2.0 mg Once-weekly as add-on to 1-2 Oral Antidiabetic Drugs (OADs) in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01885208). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01885208	A1 (Population)
42	NCT02064348	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3652 2012-005073-31 (EudraCT Number) U1111-1136-6455 (Other Identifier: WHO) - A Thorough QTc Evaluation of the Effect of Semaglutide on Cardiac Repolarisation in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02064348). Stand des Eintrags: 13.06.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02064348	A1 (Population)
43	NCT02022254	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3817 2012-005072-33 (EudraCT Number) U1111-1136-6442 (Other Identifier: WHO) - Influence of Semaglutide on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin and Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02022254). Stand des Eintrags: 04.04.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02022254	A1 (Population)
44	NCT02054897	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3623 2013-000632-94 (EudraCT Number) U1111-1139-3090 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142442 (Registry Identifier: JAPIC) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo in Drug-naïve Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02054897). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02054897	A1 (Population)
45	NCT02079870	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3685 2013-000012-24 (EudraCT Number) U1111-1138-2039 (Other Identifier: WHO) - Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Energy Intake, Appetite Sensations, Postprandial Glucose and Triglyceride Metabolism and Gastric Emptying in Obese Subjects Compared With Placebo - ClinicalTrials.gov (NCT02079870). Stand des Eintrags: 02.12.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02079870	A1 (Population)
46	NCT01720446	Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-3744 2012-002839-28 (EudraCT Number) U1111-1131-7227 (Other Identifier: WHO) - Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01720446). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01720446	Keiner (Studie eingeschlossen)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
47	NCT02827708	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4234 2015-005326-19 (EudraCT Number) U1111-1176-9230 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment - ClinicalTrials.gov (NCT02827708). Stand des Eintrags: 26.06.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02827708	A2 (Intervention)
48	NCT02453711	Novo Nordisk A/S (2015): NN9536-4153 2014-001540-38 (EudraCT Number) U1111-1155-4660 (Other Identifier: WHO) - Investigation of Safety and Efficacy of Once-daily Semaglutide in Obese Subjects Without Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT02453711). Stand des Eintrags: 22.03.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02453711	A1 (Population)
49	NCT02863328	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4223 2015-005209-36 (EudraCT Number) U1111-1176-6006 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT02863328). Stand des Eintrags: 24.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02863328	A2 (Intervention)
50	NCT02692716	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4221 2015-003563-10 (EudraCT Number) U1111-1173-0750 (Other Identifier: WHO) NL56580.091.16 (Other Identifier: CCMO) - A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02692716). Stand des Eintrags: 27.04.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02692716	A2 (Intervention)
51	NCT02849080	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4257 2015-005593-38 (EudraCT Number) U1111-1177-5103 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. - ClinicalTrials.gov (NCT02849080). Stand des Eintrags: 29.03.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02849080	A2 (Intervention)
52	NCT02863419	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4224 2015-005210-30 (EudraCT Number) U1111-1176-6029 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Liraglutide and Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT02863419). Stand des Eintrags: 01.08.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02863419	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
53	NCT03015220	Novo Nordisk A/S (2017): NN9924-4282 U1111-1181-4133 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-173485 (Other Identifier: Japic) - Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide Both in Combination With One OAD (Oral Antidiabetic Drug) in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03015220). Stand des Eintrags: 17.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03015220	A2 (Intervention)
54	NCT02906930	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4233 2015-005622-19 (EudraCT Number) U1111-1177-5112 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-163384 (Other Identifier: JapicCTI) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Diet and Exercise Only - ClinicalTrials.gov (NCT02906930). Stand des Eintrags: 26.02.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02906930	A2 (Intervention)
55	NCT02773381	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4248 2015-003998-14 (EudraCT Number) U1111-1174-1070 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo on Postprandial Glucose and Triglyceride Metabolism, Energy Intake, Appetite Sensations and Gastric Emptying in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02773381). Stand des Eintrags: 18.04.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02773381	A2 (Intervention)
56	NCT03021187	Novo Nordisk A/S (2017): NN9924-4280 2016-000988-16 (EudraCT Number) U1111-1180-3637 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) JapicCTI-173508 (Other Identifier: JAPIC) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Insulin - ClinicalTrials.gov (NCT03021187). Stand des Eintrags: 19.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03021187	A2 (Intervention)
57	NCT01930188	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3626 2012-004827-19 (EudraCT Number) U1111-1135-8730 (Other Identifier: WHO) 132366 (Other Identifier: JapicCTI) CTRI/2014/05/004626 (Registry Identifier: Clinical Trial Registry India (CTRI)) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin and/or TZD in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01930188). Stand des Eintrags: 19.04.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01930188	A1 (Population)
58	NCT02249910	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4145 2013-004820-12 (EudraCT Number) U1111-1150-0801 (Other Identifier: WHO) - Investigating the Influence of Oral Semaglutide on Pharmacokinetics of Metformin and Digoxin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02249910). Stand des Eintrags: 19.03.2015. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02249910	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
59	NCT00851773	Novo Nordisk A/S (2009): NN9535-3633 2008-006325-13 (EudraCT Number) - Safety, Tolerability, and Profile of Action of Drug in the Body of NN9535 in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT00851773). Stand des Eintrags: 23.02.2015. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00851773	A2 (Intervention)
60	NCT00833716	Novo Nordisk A/S (2009): NN9535-3616 - Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of NN9535 - ClinicalTrials.gov (NCT00833716). Stand des Eintrags: 04.04.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00833716	A5 (Studientyp)
61	NCT00813020	Novo Nordisk A/S (2008): NN9535-3679 2008-004990-17 (EudraCT Number) - A Clinical Trial Investigating the Comparison of Three Different Concentrations of NN9535 in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT00813020). Stand des Eintrags: 23.02.2015. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00813020	A1 (Population)
62	NCT01324505	Novo Nordisk A/S (2011): NN9535-3819 U1111-1119-2214 (Other Identifier: WHO) 2010-022435-11 (EudraCT Number) - Effect of Oral Contraceptives After Administration of Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01324505). Stand des Eintrags: 08.02.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01324505	A5 (Studientyp)
63	NCT03010475	Novo Nordisk A/S (2017): NN9924-4250 2015-003908-23 (EudraCT Number) U1111-1173-8618 (Other Identifier: UTN) - A Trial Investigating the Effect of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Furosemide and Rosuvastatin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03010475). Stand des Eintrags: 20.12.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03010475	A1 (Population)
64	NCT02607865	Novo Nordisk A/S (2015): NN9924-4222 2015-001351-71 (EudraCT Number) U1111-1168-4339 (Other Identifier: WHO) JAPIC (Other Identifier: JapicCTI-163174) - Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02607865). Stand des Eintrags: 25.04.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02607865	A2 (Intervention)
65	NCT03018028	Novo Nordisk A/S (2017): NN9924-4281 U1111-1181-4048 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-173489 (Other Identifier: JAPIC) - Dose-response, Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Placebo and Versus Liraglutide, All as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03018028). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03018028	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
66	NCT02845219	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4249 2015-004232-35 (EudraCT Number) U1111-1174-7914 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in an Oral Contraceptive Combination Drug in Healthy Postmenopausal Females - ClinicalTrials.gov (NCT02845219). Stand des Eintrags: 07.06.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02845219	A1 (Population)
67	NCT03466567	Novo Nordisk A/S (2018): NN9924-4394 U1111-1197-9088 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-002498-21 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial Investigating the Effect of Probenecid and Ciclosporin on the Concentrations of SNAC in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03466567). Stand des Eintrags: 17.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03466567	A1 (Population)
68	NCT01866748	Novo Nordisk A/S (2013): NN9928-4048 2012-003199-38 (EudraCT Number) U1111-1132-4190 (Other Identifier: WHO) - Investigation on Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue (Semaglutide) in an Oral Formulation in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01866748). Stand des Eintrags: 28.04.2014. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01866748	A1 (Population)
69	NCT00696657	Novo Nordisk A/S (2008): NN9535-1821 2007-003956-12 (EudraCT Number) - A Randomised Controlled Clinical Trial in Type 2 Diabetes Comparing Semaglutide to Placebo and Liraglutide - ClinicalTrials.gov (NCT00696657). Stand des Eintrags: 27.02.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00696657	A6 (Studiendauer)
70	NCT01923181	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-3790 2012-004994-16 (EudraCT Number) U1111-1136-4716 (Other Identifier: WHO) - Multiple Dose Trial Examining Dose Range, Escalation and Efficacy of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01923181). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01923181	A2 (Intervention)
71	NCT01572753	Novo Nordisk A/S (2012): NN9924-3794 2010-019653-17 (EudraCT Number) U1111-1120-6776 (Other Identifier: WHO) - Investigation of Optimal Dosing Conditions for a Long Acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01572753). Stand des Eintrags: 27.02.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01572753	A1 (Population)
72	NCT01619345	Novo Nordisk A/S (2012): NN9924-3957 2011-004162-14 (EudraCT Number) U1111-1123-7450 (Other Identifier: WHO) - Pharmacoscintigraphic Investigation of NN9924 in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01619345). Stand des Eintrags: 23.02.2015. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01619345	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
73	NCT01686945	Novo Nordisk A/S (2012): NN9924-3991 2012-000361-20 (EudraCT Number) U1111-1127-4408 (Other Identifier: WHO) - Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects and Male Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01686945). Stand des Eintrags: 27.02.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01686945	A1 (Population)
74	NCT01272973	Novo Nordisk A/S (2011): NN9924-3692 U1111-1118-0257 (Other Identifier: Who) 2010-019951-23 (EudraCT Number) - Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NN9924 in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01272973). Stand des Eintrags: 23.02.2015. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01272973	A1 (Population)
EU CTR			
75	2007-003956-12	1.Novo Nordisk A/S (2008): NN9535-1821 - Investigation of safety and efficacy of five doses of NNC 0113-0217 versus placebo and open-label liraglutide, as add on therapy, in subjects diagnosed with type 2 diabetes currently treated with metformin or controlled with diet and exercise - EU-CTR (2007-003956-12). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003956-12	A6 (Studiendauer)
76	2017-003436-36	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4373 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - EU-CTR (2017-003436-36). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003436-36	A1 (Population)
77	2017-003473-34	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4376 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity who have reached target dose during run-in period - EU-CTR (2017-003473-34). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003473-34	A1 (Population)
78	2012-004994-16	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-3790 - Multiple dose trial examining dose range, escalation and efficacy of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2012-004994-16). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004994-16	A2 (Intervention)
79	2017-003414-10	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4374 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes - EU-CTR (2017-003414-10). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003414-10	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
80	2015-005210-30	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4224 - A 52-week randomised, double-blind, active- and placebo-controlled trial - EU-CTR (2015-005210-30). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005210-30	A2 (Intervention)
81	2016-000685-39	Novo Nordisk A/S (2016): NN9931-4296 - A 72-week randomised, double-blind, placebo-controlled, six-armed parallel group, multi-centre, multinational trial - EU-CTR (2016-000685-39). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000685-39	A1 (Population)
82	2015-003563-10	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4221 - A trial investigating the cardiovascular safety of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2015-003563-10). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003563-10	A2 (Intervention)
83	2016-000988-16	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4280 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus treated with insulin - A 52-week, randomised, placebo-controlled trial, double-blinded during the initial 26 weeks - EU-CTR (2016-000988-16). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000988-16	A2 (Intervention)
84	2015-001351-71	Novo Nordisk A/S (2015): NN9924-4222 - Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2015-001351-71). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001351-71	A2 (Intervention)
85	2015-005622-19	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4233 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with diet and exercise only. A 26-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial - EU-CTR (2015-005622-19). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005622-19	A2 (Intervention)
86	2014-001540-38	Novo Nordisk A/S (2015): NN9536-4153 - A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, sixteen-armed, parallel group, multi-centre, multinational trial with liraglutide 3.0 mg as active comparator - EU-CTR (2014-001540-38). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001540-38	A1 (Population)
87	2015-005326-19	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4234 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes and moderate renal impairment. A 26-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial - EU-CTR (2015-005326-19). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005326-19	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
88	2015-005209-36	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4223 - A 52-week Randomised, Open-label, Active-controlled Trial - EU-CTR (2015-005209-36). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005209-36	A2 (Intervention)
89	2016-000989-35	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4270 - Efficacy and safety of semaglutide versus canagliflozin as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2016-000989-35). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000989-35	A1 (Population)
90	2014-003196-39	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4191 - Dose-finding of semaglutide administered subcutaneously once daily versus placebo and liraglutide in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, multicentre, double-blind, randomised, controlled dose-finding trial - EU-CTR (2014-003196-39). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003196-39	A2 (Intervention)
91	2015-005593-38	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4257 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation versus Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. A 52 week Randomised, Open-label, Active-controlled Trial with a 52-week Extension Phase - EU-CTR (2015-005593-38). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005593-38	A2 (Intervention)
92	2012-002839-28	Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-3744 - A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2012-002839-28). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002839-28	Keiner (Studie eingeschlossen)
93	2016-000904-27	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4269 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add on to SGLT-2i in subjects with type 2 diabetes mellitus. A 30-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial - EU-CTR (2016-000904-27). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000904-27	A1 (Population)
94	2012-004826-92	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3624 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus exenatide ER 2.0 mg once-weekly as add-on to 1-2 oral antidiabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2012-004826-92). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004826-92	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
95	2012-004827-19	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3626 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus sitagliptin once-daily as add-on to metformin and/or TZD in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2012-004827-19). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004827-19	A1 (Population)
96	2013-004392-12	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3625 - Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2013-004392-12). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004392-12	A1 (Population)
97	2016-004965-22	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4339 - Efficacy and safety of semaglutide 1.0 mg once-weekly versus liraglutide 1.2 mg once-daily as add-on to 1-3 oral anti-diabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2016-004965-22). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004965-22	A1 (Population)
98	2014-005375-91	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4216 - Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2014-005375-91). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005375-91	A3 (Komparator)
99	2013-000632-94	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3623 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo in drug-naïve subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2013-000632-94). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000632-94	A1 (Population)
100	2013-004502-26	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3627 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2013-004502-26). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004502-26	A1 (Population)
WHO ICTRP			
101	2007-003956-12	Novo Nordisk A/S (2008): NN9535-1821 - Investigation of safety and efficacy of five doses of NNC 0113-0217 versus placebo and open-label liraglutide, as add on therapy, in subjects diagnosed with type 2 diabetes currently treated with metformin or controlled with diet and exercise - WHO ICTRP (EUCTR2007-003956-12-DE). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003956-12-DE	A6 (Studiendauer)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
102	2012-002839-28	Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-3744 - A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN™ 6 – Long term outcomes - WHO ICTRP (EUCTR2012-002839-28-GB). Stand des Eintrags: 01.06.2014. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002839-28-GB	Keier (Studie eingeschlosseen)
103	NCT02172313	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-004707-39 NN9924-4154 U1111-1149-8127 - Effect of Food on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02172313). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02172313	A1 (Population)
104	NCT02231684	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-004566-34 NN9535-3687 U1111-1149-3980 - A Randomised, Single Centre, Two Period, Incomplete Cross Over Trial in Healthy Subjects Investigating the Pharmacokinetics of Subcutaneous Injections With 1 mg/mL, 3 mg/mL, and 10 mg/mL Semaglutide Strengths and the Absolute Bioavailability of Semaglutide - WHO ICTRP (NCT02231684). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02231684	A1 (Population)
105	NCT01766245	Novo Nordisk A/S (2012): 2012-002212-20 NN9535-4010 U1111-1130-3931 - A Randomised, Single Centre, Double-blind, Two-period, Cross-over Trial in Healthy Subjects Investigating the Bioequivalence Between Subcutaneous Injections of Semaglutide Produced by Two Manufacturing Processes - WHO ICTRP (NCT01766245). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01766245	A1 (Population)
106	NCT02070510	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-001087-39 NN9924-4065 U1111-1140-3741 - An Open-label, Single Arm, Sequential, Single Centre Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide (NNC0113-0217) on Pharmacokinetics of Lisinopril and Warfarin in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02070510). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070510	A1 (Population)
107	ISRCTN01292427	Vancouver Coastal Health (2010): N/A - Comparison of in vivo outcome following transfusion of dynamic light scattering-screened versus unscreened platelets in hematologic malignancy: A randomised controlled trial - WHO ICTRP (ISRCTN01292427). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01292427	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
108	NCT00813020	Novo Nordisk A/S (2008): 2008-004990-17 NN9535-3679 - A Randomised, Single Centre, Double-blind, Incomplete Block Trial to Test for Equivalence Between Subcutaneous Injections of the GLP-1 Analogue NN9535 in 1 mg/ml, 3 mg/ml and 10 mg/ml Concentrations in Healthy Male Subject - WHO ICTRP (NCT00813020). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00813020	A1 (Population)
109	NCT02249910	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-004820-12 NN9924-4145 U1111-1150-0801 - An Open-label, Single Arm, Sequential, Single Centre Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on Pharmacokinetics of Metformin and Digoxin in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02249910). Stand des Eintrags: 03.03.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02249910	A1 (Population)
110	NCT01619345	Novo Nordisk A/S (2012): 2011-004162-14 NN9924-3957 U1111-1123-7450 - Pharmacoscintigraphic Investigation NN9924 in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01619345). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619345	A1 (Population)
111	NCT02249871	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-005513-12 NN9924-4141 U1111-1151-5077 - A Trial Investigating the Influence of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02249871). Stand des Eintrags: 02.04.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02249871	A1 (Population)
112	NCT01866748	Novo Nordisk A/S (2013): 2012-003199-38 NN9928-4048 U1111-1132-4190 - Investigation on Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue (Semaglutide) in an Oral Formulation in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01866748). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866748	A1 (Population)
113	NCT02161588	Novo Nordisk A/S (2014): JapicCTI-142572 NN9924-4140 U1111-1148-4141 - A Multiple Dose, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects - WHO ICTRP (NCT02161588). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02161588	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
114	NCT01272973	Novo Nordisk A/S (2011): 2010-019951-23 NN9924-3692 U1111-1118-0257 - Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01272973). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01272973	A1 (Population)
115	2012-004827-19	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3626 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus sitagliptin once-daily as add-on to metformin and/or TZD in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN™ 2 – vs. DPP-4 inhibitor - WHO ICTRP (EUCTR2012-004827-19-SE). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004827-19-SE	A1 (Population)
116	2016-000988-16	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4280 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus treated with insulin - A 52-week, randomised, placebo-controlled trial, double-blinded during the initial 26 weeks - WHO ICTRP (EUCTR2016-000988-16-GR). Stand des Eintrags: 02.01.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000988-16-GR	A2 (Intervention)
117	2013-004502-26	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3627 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN™ 5 – Add on to Basal Insulin - WHO ICTRP (EUCTR2013-004502-26-DE). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004502-26-DE	A1 (Population)
118	NCT02508012	University Hospital, Montpellier (2015): 9535 - Medico-economic Evaluation of the Therapeutic Drug Monitoring of Anti-TNF Agents in the Management of Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Anti-TNFalpha Biotherapy. - WHO ICTRP (NCT02508012). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508012	A1 (Population)
119	2013-004392-12	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3625 - Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN™ 4 – vs. Basal Insulin - WHO ICTRP (EUCTR2013-004392-12-SI). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004392-12-SI	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
120	NCT00851773	Novo Nordisk A/S (2009): 2008-006325-13 NN9535-3633 - A Randomised, Double Blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multiple Doses, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Profiles of NN9535 in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects After Weekly Subcutaneous Injections. - WHO ICTRP (NCT00851773). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00851773	A1 (Population)
121	2012-004994-16	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-3790 - Multiple dose trial examining dose range, escalation and efficacy of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - WHO ICTRP (EUCTR2012-004994-16-SE). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004994-16-SE	A2 (Intervention)
122	2016-004965-22	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4339 - Efficacy and safety of semaglutide 1.0 mg once-weekly versus liraglutide 1.2 mg once-daily as add-on to 1-3 oral anti-diabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN 10 - WHO ICTRP (EUCTR2016-004965-22-SI). Stand des Eintrags: 03.07.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004965-22-SI	A1 (Population)
123	2013-000632-94	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3623 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo in drug-naïve subjects with type 2 diabetes - WHO ICTRP (EUCTR2013-000632-94-IT). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000632-94-IT	A1 (Population)
124	2014-005375-91	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4216 - Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - WHO ICTRP (EUCTR2014-005375-91-IE). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005375-91-IE	A1 (Population)
125	2016-000989-35	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4270 - Efficacy and safety of semaglutide versus canagliflozin as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN 8 – semaglutide versus canagliflozin - WHO ICTRP (EUCTR2016-000989-35-SE). Stand des Eintrags: 03.01.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000989-35-SE	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
126	2016-000904-27	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4269 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add on to SGLT-2i in subjects with type 2 diabetes mellitus. A 30-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial - SUSTAIN 9 – Add-on to SGLT-2i - WHO ICTRP (EUCTR2016-000904-27-AT). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000904-27-AT	A1 (Population)
127	2014-003196-39	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4191 - Dose-finding of semaglutide administered subcutaneously once daily versus placebo and liraglutide in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, multicentre, double-blind, randomised, controlled dose-finding trial - WHO ICTRP (EUCTR2014-003196-39-GB). Stand des Eintrags: 02.11.2016. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003196-39-GB	A2 (Intervention)
128	ISRCTN27625148	North London Cancer Research Network (2011): 9931 - A bowel management intervention for individuals following rectal cancer treatment: assessing feasibility, acceptability and potential effectiveness - WHO ICTRP (ISRCTN27625148). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN27625148	A1 (Population)
129	NCT00833716	Novo Nordisk A/S (2009): NN9535-3616 - An Open-label Trial Investigating the Pharmacokinetics and the Tolerability of NN9535 in Subjects With Normal Renal Function and Various Degrees of Impaired Renal Function - WHO ICTRP (NCT00833716). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833716	A5 (Studientyp)
130	NCT01572753	Novo Nordisk A/S (2012): 2010-019653-17 NN9924-3794 U1111-1120-6776 - A Single Centre, Multiple Dose, Open Label Randomised Trial to Evaluate the Effect of Post Dose Meal Timings and the Effect of Volume of Water With Dosing on the Pharmacokinetic Properties of Oral Semaglutide in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01572753). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01572753	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
131	2015-005593-38	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4257 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation versus Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. A 52 week Randomised, Open-label, Active-controlled Trial with a 52-week Extension Phase - PIONEER 7 – Flexible dose adjustment - WHO ICTRP (EUCTR2015-005593-38-BE). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005593-38-BE	A2 (Intervention)
132	NCT02845219	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-004232-35 NN9924-4249 U1111-1174-7914 - A Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in an Oral Contraceptive Combination Drug in Healthy Postmenopausal Females - WHO ICTRP (NCT02845219). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02845219	A1 (Population)
133	NCT02210871	Novo Nordisk A/S (2014): 2009-011673-33 NN9535-3651 U1111-1149-3924 - A Multi-centre, Open-label, Parallel-group Trial Investigating the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability After a Single Subcutaneous Injection of Semaglutide in Subjects With Mild, Moderate or Severe Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function - WHO ICTRP (NCT02210871). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210871	A1 (Population)
134	NCT01686945	Novo Nordisk A/S (2012): 2012-000361-20 NN9924-3991 U1111-1127-4408 - Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects and Male Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT01686945). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01686945	A1 (Population)
135	NCT02057250	Sanofi (2014): 2012-004339-21 MSC12665 U1111-1130-9931 - A Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Usability Study Of The Sarilumab Auto-Injector Device And A Prefilled Syringe In Patients With Moderate To Severe Active Rheumatoid Arthritis Who Are Candidates For Anti-IL6R Therapy - WHO ICTRP (NCT02057250). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057250	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
136	NCT03010475	Novo Nordisk A/S (2017): 2015-003908-23 NN9924-4250 U1111-1173-8618 - A Trial Investigating the Effect of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Furosemide and Rosuvastatin in Healthy Subjects. - WHO ICTRP (NCT03010475). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03010475	A1 (Population)
137	2017-003414-10	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4374 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes - WHO ICTRP (EUCTR2017-003414-10-GR). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003414-10-GR	A2 (Intervention)
138	NCT02079870	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-000012-24 NN9535-3685 U1111-1138-2039 - A Single-centre, Randomised, Double-blind Two-period Cross-over Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Energy Intake, Appetite Sensations, Postprandial Glucose and Triglyceride Metabolism and Gastric Emptying in Obese Subjects Compared With Placebo - WHO ICTRP (NCT02079870). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02079870	A1 (Population)
139	NCT02207374	Novo Nordisk A/S (2014): JapicCTI-142640 NN9535-4091 U1111-1140-3081 - Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly in Monotherapy or in Combination With One OAD in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Insufficiently Controlled on Diet/Exercise Therapy or OAD Monotherapy - WHO ICTRP (NCT02207374). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207374	A1 (Population)
140	NCT02147431	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-002751-15 NN9535-3684 U1111-1144-7019 - A Randomised, Single-centre, Double-blind, Cross-over Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Hypoglycaemic Counter-regulation Compared to Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02147431). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02147431	A3 (Komparator)
141	NCT03144271	Novo Nordisk A/S (2017): 2007-000303-15 NN9535-1820 U1111-1193-6996 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Escalation Trial of Single Subcutaneous Doses of NNC 0113-0217 to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT03144271). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03144271	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
142	NCT01324505	Novo Nordisk A/S (2011): 2010-022435-11 NN9535-3819 U1111-1119-2214 - An Open-label, One-sequence Cross-over, Single Centre Trial Investigating the Influence of Semaglutide on Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in an Oral Contraceptive Combination Drug After Multiple Dose Administration of Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT01324505). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01324505	A5 (Studientyp)
143	NCT01930188	Novo Nordisk A/S (2013): 132366 2012-004827-19 CTRI/2014/05/004626 NN9535-3626 U1111-1135-8730 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin and/or TZD in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN™ 2 - vs. DPP-4 Inhibitor) - WHO ICTRP (NCT01930188). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01930188	A1 (Population)
144	2015-001351-71	Novo Nordisk A/S (2015): NN9924-4222 - Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes - PIONEER 3 - WHO ICTRP (EUCTR2015-001351-71-DE). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001351-71-DE	A2 (Intervention)
145	NCT02254291	Novo Nordisk A/S (2014): JapicCTI-142663 NN9535-4092 U1111-1140-5334 - Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly Versus Sitagliptin Once Daily, Both as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02254291). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254291	A1 (Population)
146	NCT02557620	Novo Nordisk A/S (2015): 2014-005171-84 NN9535-4215 U1111-1164-2741 - A Randomised, Double-blind, Placebo Controlled, Double Dummy, Single-centre Trial in Healthy Subjects Comparing the Steady-state Exposure of Semaglutide Administered Subcutaneously Once Daily to Semaglutide Administered Subcutaneously Once Weekly - WHO ICTRP (NCT02557620). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02557620	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
147	NCT01885208	Novo Nordisk A/S (2013): 2012-004826-92 NN9535-3624 U1111-1135-8647 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Exenatide ER 2.0 mg Once-weekly as add-on to 1-2 Oral Antidiabetic Drugs (OADs) in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN™ 3 - vs. QW GLP-1) - WHO ICTRP (NCT01885208). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01885208	A1 (Population)
148	NCT02305381	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-004502-26 JapicCTI-142729 NN9535-3627 U1111-1149-3738 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to Basal Insulin Alone or Basal Insulin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02305381). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02305381	A1 (Population)
149	NCT02022254	Novo Nordisk A/S (2013): 2012-005072-33 NN9535-3817 U1111-1136-6442 - An Open-label, One-sequence Cross Over, Single Centre Trial, Investigating the Influence of Semaglutide on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin and Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02022254). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02022254	A1 (Population)
150	NCT02060266	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-001769-18 NN9535-3789 U1111-1142-0810 - A Single Centre, Open Label Trial Investigating the Absorption, Metabolism and Excretion After a Single Subcutaneous Dose of 3H -Semaglutide in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT02060266). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060266	A1 (Population)
151	2016-000685-39	Novo Nordisk A/S (2016): NN9931-4296 - Investigation of efficacy and safety of three dose levels of subcutaneous semaglutide once daily versus placebo in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. - WHO ICTRP (EUCTR2016-000685-39-GB). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000685-39-GB	A1 (Population)
152	NCT02243098	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-001288-22 NN9535-3818 U1111-1140-8551 - An Open-label, One-sequence Cross Over, Single Centre Trial, Investigating the Influence of Semaglutide on the Pharmacokinetics of Single Doses of Atorvastatin and Digoxin in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02243098). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243098	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
153	NCT01923181	Novo Nordisk A/S (2013): 2012-004994-16 NN9924-3790 U1111-1136-4716 - Multiple Dose Trial Examining Dose Range, Escalation and Efficacy of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT01923181). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01923181	A2 (Intervention)
154	NCT02920385	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005558-36 NN9924-4279 U1111-1177-2807 - A Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Levothyroxine and the Influence of Co-administered Tablets on the Pharmacokinetics of Semaglutide Administered Orally in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02920385). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02920385	A1 (Population)
155	2015-005209-36	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4223 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Empagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. - WHO ICTRP (EUCTR2015-005209-36-HU). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005209-36-HU	A2 (Intervention)
156	NCT02607865	Novo Nordisk A/S (2015): 2015-001351-71 JAPIC NN9924-4222 U1111-1168-4339 - Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02607865). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607865	A2 (Intervention)
157	NCT02648204	Novo Nordisk A/S (2016): 2014-005375-91 NN9535-4216 U1111-1164-8495 - Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Dulaglutide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02648204). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648204	A3 (Komparator)
158	2017-003436-36	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4373 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - WHO ICTRP (EUCTR2017-003436-36-FI). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003436-36-FI	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
159	NCT02849080	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005593-38 NN9924-4257 U1111-1177-5103 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT02849080). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02849080	A2 (Intervention)
160	NCT02827708	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005326-19 NN9924-4234 U1111-1176-9230 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment - WHO ICTRP (NCT02827708). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02827708	A2 (Intervention)
161	NCT02016911	Novo Nordisk A/S (2013): 2013-000550-21 NN9924-4082 U1111-1139-1272 - Investigation of Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide (NNC0113-0217) in Subjects With Mild, Moderate and Severe Degrees of Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function - WHO ICTRP (NCT02016911). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02016911	A2 (Intervention)
162	NCT02054897	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-000632-94 JapicCTI-142442 NN9535-3623 U1111-1139-3090 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo in Drug-naïve Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02054897). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054897	A1 (Population)
163	NCT02014259	Novo Nordisk A/S (2013): 2013-000682-36 NN9924-4079 U1111-1139-4281 - Investigation of Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Various Degrees of Impaired Renal Function Compared to Subjects With Normal Renal Function - WHO ICTRP (NCT02014259). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02014259	A1 (Population)
164	NCT02212067	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-002173-22 NN9535-3635 U1111-1143-1206 - A Single-centre, Randomised, Double-blind, Multiple-dose, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Investigating the Effects of Semaglutide on ß-cell Function in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02212067). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02212067	A6 (Studiendauer)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
165	2017-003436-36	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003436-36-FI NN9536-4373 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - WHO ICTRP (EUCTR2017-003436-36-DK). Stand des Eintrags: 07.05.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003436-36-DK	A1 (Population)
166	CTRI/2018/02/011714	Novo Nordisk As (2018): 2012-002839-28 NCT01720446 NN9535-3744 ver 2.0 dated 02 Oct 2012 U1111-1131-7227 - A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes (SUSTAINâ?¢ 6 â?? Long term outcomes) - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/011714). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011714	Keiner (Studie eingeschlossen)
167	2017-003473-34	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4376 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity who have reached target dose during run-in period - WHO ICTRP (EUCTR2017-003473-34-SE). Stand des Eintrags: 01.05.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003473-34-SE	A1 (Population)
168	CTRI/2018/02/011670	Novo Nordisk As (2018): NN9924-4222 ver 2.0 dated 24 Aug 2015 U1111-1168-4339 - Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/011670). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011670	A2 (Intervention)
169	NCT02453711	Novo Nordisk A/S (2015): 2014-001540-38 NN9536-4153 U1111-1155-4660 - Investigation of Safety and Efficacy of Once-daily Semaglutide in Obese Subjects Without Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT02453711). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453711	A1 (Population)
170	NCT02773381	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-003998-14 NN9924-4248 U1111-1174-1070 - A Trial Investigating the Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo on Postprandial Glucose and Triglyceride Metabolism, Energy Intake, Appetite Sensations and Gastric Emptying in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02773381). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02773381	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
171	CTRI/2017/08/009535	AstraZeneca Ab (2017): D169AC00001, Version 1.0, Dated 26 October 2016 - A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease - WHO ICTRP (CTRI/2017/08/009535). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009535	A1 (Population)
172	NCT02692716	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-003563-10 NL56580.091.16 NN9924-4221 U1111-1173-0750 - A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02692716). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02692716	A2 (Intervention)
173	NCT02863419	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005210-30 NN9924-4224 U1111-1176-6029 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Liraglutide and Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT02863419). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02863419	A2 (Intervention)
174	CTRI/2018/06/014512	Novo Nordisk As (2018): NN9536-4374, version -2.0, dated 21 Dec 2017 U1111-1200-8148 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes. - WHO ICTRP (CTRI/2018/06/014512). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014512	A2 (Intervention)
175	NCT02146079	Novo Nordisk A/S (2014): JapicCTI-142550 NN9535-3634 U1111-1147-6660 - A Single-centre, Parallel-group, Randomised, Double-blind, Placebocontrolled, Multiple-dose Trial to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and the Safety and Tolerability of Semaglutide in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects - WHO ICTRP (NCT02146079). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02146079	A1 (Population)
176	NCT02863328	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005209-36 NN9924-4223 U1111-1176-6006 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT02863328). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02863328	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
177	NCT02877355	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-004534-10 NN9924-4267 U1111-1175-5246 - Investigation of the Effect of Upper Gastrointestinal Disease on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02877355). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877355	A2 (Intervention)
178	2017-003414-10	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4374 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes - WHO ICTRP (EUCTR2017-003414-10-ES). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003414-10-ES	A2 (Intervention)
179	DRKS00005418	Novo Nordisk (2016): 2012-002839-28 NCT01720446 NN9535-3744 U1111-1131-7227 - A Long-term, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multinational, Multi-centre Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN™ 6 - Long-term Outcomes) - SUSTAIN™ 6 - WHO ICTRP (DRKS00005418). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005418	Keiner (Studie eingeschlossen)
180	NCT03457012	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4428 U1111-1205-5853 - SURE CANADA: A Multi-centre, Prospective, Noninterventional Study Investigating the Effectiveness of Once Weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03457012). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457012	A5 (Studientyp)
181	NCT03191396	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-004965-22 NN9535-4339 U1111-1190-5868 - Efficacy and Safety of Semaglutide 1.0 mg Once-weekly Versus Liraglutide 1.2 mg Once-daily as add-on to 1-3 Oral Anti-diabetic Drugs (OADs) in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03191396). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03191396	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
182	CTRI/2016/05/006917	Novo Nordisk India Private Ltd (2016): NN9535-4216 ver 1.0 dated 14 July 2015 U1111-1164-8495 - Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - A 40-weeks, randomised, multicentre, multinational, active-controlled, parallel groups, openlabel, four-armed trial (Sustain 7). - WHO ICTRP (CTRI/2016/05/006917). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006917	A1 (Population)
183	NCT03288740	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-3686 U1111-1149-6572 - A Single-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Trial to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Semaglutide in Healthy Chinese Subjects - WHO ICTRP (NCT03288740). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03288740	A1 (Population)
184	NCT02064348	Novo Nordisk A/S (2014): 2012-005073-31 NN9535-3652 U1111-1136-6455 - A Thorough QTc Evaluation of the Effect of Semaglutide on Cardiac Repolarisation in Healthy Subjects: A Randomised, Double-Blind,Placebo-Controlled, Three-Arm Parallel Trial With a Nested Cross-Over Design for Positive Control With Moxifloxacin Administration - WHO ICTRP (NCT02064348). Stand des Eintrags: 02.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064348	A1 (Population)
185	CTRI/2008/091/000031	Novo Nordisk As (2009): NCT00696657 NN9535 1821 - A dose finding trial establishing efficacy and safety of NN9535 in comparison with placebo and liraglutide in type 2 diabetes - WHO ICTRP (CTRI/2008/091/000031). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2008/091/000031	A6 (Studiendauer)
186	NCT03061214	Novo Nordisk A/S (2017): CTR20161003 NN9535-4114 U1111-1149-0432 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. A 30-week Randomised, Double-blind, Double-dummy, Active-controlled, Parallel-group, Multi-centre and Multi-national Trial - WHO ICTRP (NCT03061214). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061214	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
187	2015-005622-19	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4233 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with diet and exercise only. A 26-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial - WHO ICTRP (EUCTR2015-005622-19-BG). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005622-19-BG	A2 (Intervention)
188	NCT03086330	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-000904-27 JapicCTI-173542 NN9535-4269 U1111-1180-1213 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to SGLT-2i in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. A 30-week Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03086330). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03086330	A1 (Population)
189	NCT03136484	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-000989-35 NN9535-4270 U1111-1180-3651 - Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Canagliflozin as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03136484). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136484	A1 (Population)
190	CTRI/2017/09/009931	Novartis Healthcare Pvt Ltd (2017): CINC424D2301-Protocol version 00 dated 14-Mar-2017 NCT03112603 - A phase III randomized open-label multi-center study of - WHO ICTRP (CTRI/2017/09/009931). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009931	A1 (Population)
191	CTRI/2014/09/005033	Novo Nordisk As (2014): 2013-004392-12 NN9535 3625ver 2.0 dated 05 Feb 2014 U1111-1146-0211 - Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naÃ¯ve subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN 4 - WHO ICTRP (CTRI/2014/09/005033). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/09/005033	A1 (Population)
192	CTRI/2018/07/014765	Novo Nordisk As (2018): NN9536-4373, version 2.0 and dated 21 Dec 2017 U1111-1200-8053 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - WHO ICTRP (CTRI/2018/07/014765). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/014765	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
193	NCT03357380	Novo Nordisk A/S (2017): 2017-001193-42 NN9931-4381 U1111-1194-3900 - A Trial Investigating the Effect of Subcutaneous Semaglutide on Liver Fibrosis Assessed by Magnetic Resonance Elastography in Subjects With Non-alcoholic Fatty Liver Disease - WHO ICTRP (NCT03357380). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03357380	A1 (Population)
194	NCT03015220	Novo Nordisk A/S (2017): JapicCTI-173485 NN9924-4282 U1111-1181-4133 - Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide Both in Combination With One OAD in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03015220). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015220	A2 (Intervention)
195	CTRI/2017/02/007841	Novo Nordisk India Private Ltd (2017): NN9924-4221 ver 3.0 dated 12 February 2016 U1111-1173-0750 - Cardiovascular outcomes - WHO ICTRP (CTRI/2017/02/007841). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007841	A2 (Komparator)
196	CTRI/2017/06/008830	Novo Nordisk India Private Ltd (2017): 1111-1180-3637 NN9924-4280, Amendment No -2,version -3.0, dated 22 Nov 2016 - "Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Placebo - WHO ICTRP (CTRI/2017/06/008830). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008830	A2 (Komparator)
197	NCT03018028	Novo Nordisk A/S (2017): JapicCTI-173489 NN9924-4281 U1111-1181-4048 - Dose-response, Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Placebo and Versus Liraglutide, All as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03018028). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03018028	A2 (Komparator)
198	2015-005326-19	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4234 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes and moderate renal impairment. A 26-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial - PIONEER 5 – renal impairment - WHO ICTRP (EUCTR2015-005326-19-SE). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005326-19-SE	A2 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
199	NCT03021187	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-000988-16 JapicCTI-173508 NN9924-4280 U1111-1180-3637 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Insulin. A 52-week, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial (PIONEER 8 - Insulin add-on) - WHO ICTRP (NCT03021187). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021187	A2 (Komparator)
200	NCT03548987	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003473-34 NN9536-4376 U1111-1201-0898 - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly in Subjects With Overweight or Obesity Who Have Reached Target Dose During run-in Period - WHO ICTRP (NCT03548987). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03548987	A1 (Population)
201	CTRI/2017/07/009081	Novo Nordisk India Private Ltd (2017): NN9535-4270 ver 3.0, dated 19 Dec 2016 U1111-1180-3651 - Efficacy and safety of semaglutide versus canagliflozin as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. - WHO ICTRP (CTRI/2017/07/009081). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009081	A1 (Population)
202	2015-005210-30	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4224 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Liraglutide and versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. - WHO ICTRP (EUCTR2015-005210-30-SK). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005210-30-SK	A2 (Komparator)
203	CTRI/2017/08/009536	Aiims (2017): NIL - Efficacy of enriched fecal microbiota transplantation in patients with treatment naïve ulcerative colitis: a randomized control trial - WHO ICTRP (CTRI/2017/08/009536). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009536	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
204	DRKS00007380	Novo Nordisk A/S (2016): 2013-004392-12 NCT02128932 NL47781.018.14 NN9535-3625 U1111-1146-0211 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once Weekly Versus Insulin Glargine Once Daily as Add on to Metformin With or Without Sulphonylurea in Insulin-naïve Subjects With Type 2 Diabetes - SUSTAIN™ 4 - WHO ICTRP (DRKS00007380). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007380	A1 (Population)
205	NCT03466567	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-002498-21 NN9924-4394 U1111-1197-9088 - A Trial Investigating the Effect of Probenecid and Ciclosporin on the Pharmacokinetics of SNAC in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT03466567). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03466567	A1 (Population)
206	NCT03552757	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003414-10 NN9536-4374 U1111-1200-8148 - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly in Subjects With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03552757). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03552757	A2 (Intervention)
PharmNet.Bund			
207	2015-005210-30	Novo Nordisk A/S (2015): Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Liraglutide and versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus.A 52-week randomised, double-blind, active- and placebo-controlled trial - PharmNet.Bund (2015-005210-30). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
208	2015-003563-10	Novo Nordisk A/S (2015): A trial investigating the cardiovascular safety of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - PharmNet.Bund (2015-003563-10). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
209	2015-001351-71	Novo Nordisk A/S (2015): Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes - PharmNet.Bund (2015-001351-71). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
210	2014-005375-91	Novo Nordisk A/S (2014): Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - PharmNet.Bund (2014-005375-91). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
211	2014-001540-38	Novo Nordisk A/S (2014): Investigation of safety and efficacy of once-daily semaglutide in obese subjects without diabetes mellitus.A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, sixteen-armed, parallel group, multi-centre, multinational trial with liraglutide 3.0 mg as active comparator - PharmNet.Bund (2014-001540-38). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
212	2014-003196-39	Novo Nordisk A/S (2014): Dose-finding of semaglutide administered subcutaneously once daily versus placebo and liraglutide in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, multicentre, double-blind, randomised, controlled dose-finding trial - PharmNet.Bund (2014-003196-39). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
213	2013-004502-26	Novo Nordisk A/S (2013): Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes - PharmNet.Bund (2013-004502-26). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
214	2013-004392-12	Novo Nordisk A/S (2013): Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes - PharmNet.Bund (2013-004392-12). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
215	2012-004994-16	Novo Nordisk A/S (2012): Multiple dose trial examining dose range, escalation and efficacy of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - PharmNet.Bund (2012-004994-16). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
216	2012-004826-92	Novo Nordisk A/S (2012): Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus exenatide ER 2.0 mg once-weekly as add-on to 1-2 oral antidiabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes - PharmNet.Bund (2012-004826-92). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
217	2012-002839-28	Novo Nordisk A/S (2012): A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes - PharmNet.Bund (2012-002839-28). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Keiner (Studie eingeschlossen)
218	2007-003956-12	Novo Nordisk A/S (2007): Investigation of safety and efficacy of five doses of NNC 0113-0217 versus placebo and open-label liraglutide, as add on therapy, in subjects diagnosed with type 2 diabetes currently treated with metformin or controlled with diet and exerciseA 12 week multi-centre, multi national, double-blind, placebo-controlled, randomised, nine armed parallel group, dose finding trial - PharmNet.Bund (2007-003956-12). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6 (Studiendauer)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

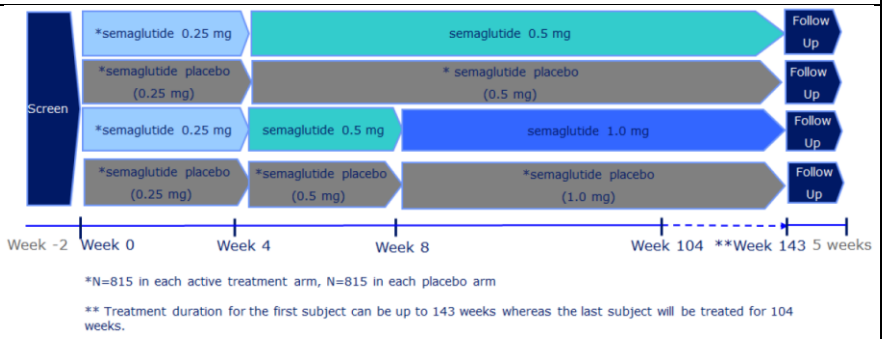
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-140 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-140 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SUSTAIN 6 (NN9535-3744)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Das primäre Ziel** der Studie SUSTAIN 6 war es zu zeigen, dass die Behandlung mit Semaglutid gegenüber Placebo nicht in einem inakzeptablen Anstieg des kardiovaskulären Risikos bei Erwachsenen mit T2DM führt. Dazu sollte gezeigt werden, dass beim Vergleich der Zeit bis zum Auftreten des ersten *Major Adverse Cardiovascular Event* (MACE), die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) des Hazard-Ratios (HR) für Semaglutid gegenüber Placebo kleiner als 1,8 ist. Der kombinierte Endpunkt MACE umfasste die Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall. Die Studienmedikation wurde zusätzlich zur bestehenden Medikation mit antidiabetischen Arzneimitteln (*Standard of Care*, SoC) verabreicht. Es erfolgte keine Stratifizierung in Bezug auf die Hintergrundbehandlung. Das primäre Ziel wurde im globalen Amendment Nr. 4 geändert. Zur ursprünglichen Definition sowie der Begründung des Amendments s. Item 3b. **Die sekundären Ziele** waren die Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von 0,5 mg und 1,0 mg Semaglutid 1-mal wöchentlich im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu SoC, bei Erwachsenen mit T2DM hohem kardiovaskulärem Risiko zu untersuchen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	SUSTAIN 6 ist eine randomisierte, doppelblinde, vierarmige, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Langzeiteffektivität und -Sicherheit von Semaglutid. Patienten wurden im Verhältnis von 1:1:1:1 (Semaglutid 0,5 mg : Semaglutid 1,0 mg : Placebo 0,5 mg : Placebo 1,0 mg) den Behandlungsgruppen zugeteilt. **Es gab folgende Studienphasen:** • **Screening** (Prä-Randomisierung) (V1-V2): 2 Wochen • **Doppelblinde Behandlungsphase (randomisiert)** (V3-V25): 104 Wochen für jeden Patienten, davon: - **Dosis-Eskalation:** 4-8 Wochen - **Behandlung mit stabiler Dosis**: 96-100 Wochen • **Follow-up**: 5 Wochen (V25-V26)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es 18 **wesentliche Änderungen des Studienprotokolls** (Version 1.0 vom 22.08.2012) Der erste Patient wurde am 21.02.2013 in die Studie eingeschlossen. **Folgende Amendments fanden <u>vor Einschluss</u> des ersten Patienten statt:** ***Regionale Amendments*** #1 (Israel): 23.09.2012 #2 (Argentinien): 17.09.2012 #3 (Großbritannien): 13.11.2012 Nur relevante Änderungen der Methodik werden im Folgenden näher erläutert. *Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #1 für Israel (Finale Version 1.0 vom 22.08.2012)* Diese Änderungen wurden aufgrund der Dauer des Genehmigungsprozesses für genetische Tests in Israel vorgenommen: • Alle Abschnitte, die sich auf die Entnahme von Blutproben für genetische Untersuchungen beziehen, wurden aus dem Protokoll entfernt. *Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #2 für Argentinien (Finale Version 1.0 vom 22.08.2012):* Diese Änderungen wurden vorgenommen, um den Anforderungen des argentinischen Gesundheitsministeriums gerecht zu werden: • Alle zusätzlichen antihyperglykämischen Arzneimittel während der Studie werden von Novo Nordisk Pharma Argentinia S.A. erstattet *Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #3 für Großbritannien (Finale Version 2.0 vom 02.10.2012):* Diese Änderungen wurden von der britischen Zulassungsbehörde (*Medicines and Health Care Products Regulatory Agency*, MHRA) gefordert: • Gebärfähige Frauen sollen zwei effektive Verhütungsmethoden gemeinsam mit ihrem Partner benutzen (für eine Aufzählung der Verhütungsmethoden s. *substantial amendment 3-UK* im Studienprotokoll) **Die folgenden Amendments wurden <u>nach Einschluss</u> des ersten Patienten dem Studienprotokoll hinzugefügt:** ***Globale Amendments*** #4 (alle Länder): 07.05.2013 #13 (alle Länder): 13.05.2014 ***Regionale Amendments*** #5 (Dänemark): 06.05.2013 #6 (Argentinien): 13.05.2013 #7 (Türkei): 01.04.2013

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		#10 (Bulgarien): 13.05.2013 #11 (Israel): 07.10.2013 #12 (Brasilien): 04.11.2013 #14 (Bulgarien): 18.02.2014 #15 (Bulgarien): 04.11.2014 #16 (Bulgarien): 29.01.2015 #17 (Bulgarien): 04.08.2015 #18 (Bulgarien): 14.10.2015 Nur relevante Änderungen der Methodik werden im Folgenden näher erläutert. **Globale Amendments** *Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #4 für alle Länder (Finale Version 3.0 vom 13.11.2012)* Diese Änderungen beinhalten Anpassungen, die aufgrund von Empfehlungen und Forderungen der Food and Drug Administration (FDA) vorgenommen wurden: • Die Analyse des MACE-Endpunktes in der Studie SUSTAIN 6 soll als Einzelanalyse und nicht über alle konfirmatorischen Phase-3a-Studien hinweg betrachtet werden. Das primäre Studienziel wird neu definiert als die Bestätigung, dass die Behandlung mit Semaglutid nicht in einer unakzeptablen Erhöhung des kardiovaskulären Risikos im Vergleich zu Placebo, bei erwachsenen T2DM-Patienten führt. Dazu soll gezeigt werden, dass die obere Grenze des 95-KI des HR für Semaglutid gegenüber Placebo, unterhalb von 1,8 liegt, wenn die Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE-Ereignisses verglichen wird. • Das ursprüngliche primäre Ziel war es, die Nicht-Unterlegenheit von Semaglutid gegenüber einer gepoolten Gruppe aus aktiven Komparatoren und Placebo bei erwachsenen T2DM-Patienten zu zeigen. Dazu sollte mittels einer Meta-Analyse die Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE-Ereignisses über alle konfirmatorischen Phase-3a-Studien hinweg untersucht werden. • Aktualisierung der Fallzahlberechnung, entsprechend des geänderten primären Endpunktes (Zahl der zu randomisierten Patienten unverändert) • Unterstützende sekundäre Endpunkte werden mittels *Mixed Model for Repeated Measurements* (MMRM) analysiert • Für den sekundären Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten eines erweiterten MACE-Ereignisses (MACE, Revaskularisierung, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris oder Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen)“ werden jedwede Arten von Herzversagen berücksichtigt. • Hinzufügen des kombinierten sekundären Endpunktes „Zeit bis zum Auftreten von Tod jedweder Ursache, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall“ • Änderung des in Ausschlusskriterium #7 (Auftreten eines akuten koronaren oder zerebrovaskulären Ereignisses vor Randomisierung) definierte Zeitraums in 90 Tage (s. Item 4b) • Hinzufügen von Anweisungen, wie mit verpassten Dosen umzugehen ist Weitere relevante Änderungen: • Zusätzliche Telefon-Visite (V6x) zwischen Visite 6 und 7 • Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom sind von Ausschlusskriterium Nr. 13 ausgenommen (s. Item 4a)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• *Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #13 für alle Länder (Finale Version 4.0 vom 16.05.2013)* Relevante Änderungen der Methodik betreffen die Erhebung von Hypoglykämien nach Novo Nordisk Klassifizierung sowie nach ADA-Klassifizierung. **Novo Nordisk Klassifizierung:** • Schwer gemäß ADA-Klassifizierung oder bestätigt durch Plasmaglukose (PG)-Wert ≤ 3,1 mmol/l (56 mg/dl) und Symptome **ADA-Klassifizierung:** • Schwer: Fremdhilfe • Asymptomatisch: PG ≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dL) ohne Symptome • Dokumentiert, symptomatisch: PG ≤ 3,9 mmol/L (70 mg/dL) mit Symptomen • Pseudo-Hypoglykämie: PG > 3,9 mmol/L (70 mg/dL) mit Symptomenwahrscheinlich symptomatisch: Keine Messung des PG, aber Symptom Änderung der Hypoglykämien betreffenden Endpunkte: • Anzahl der nächtlichen (00:01-05:59 Uhr) schweren oder PG-bestätigten symptomatischen Hypoglykämien • Nächtliche schweren oder PG-bestätigte symptomatische Hypoglykämie (ja/nein) • Schwere oder PG-bestätigte symptomatische Hypoglykämie (ja/nein) Die Novo Nordisk Definition des Endpunktes „Bestätigtes hypoglykämisches Ereignis“ wurde aktualisiert, sodass nur schwere hypoglykämische Ereignisse und symptomatische Ereignissemit PG < 3,1 mmol/L eingeschlossen sind. Die Änderungen erfolgten als Anpassung an Anforderungen der FDA aus anderen Projekten von Novo Nordisk. Auch der binäre Endpunkt, der angibt, ob ein Patient keine, oder mindestens eine therapiebedingte Hypoglykämie hatte, wurde auf Anfrage der FDA hinzugefügt. **Regionale Amendments** *Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #5 für Dänemark (Finale Version 2.0 vom 02.10.2012)* • Änderung des Prüfarztes in einem Studienzentrum *Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #6 für Argentinien (finale Version 1.0 vom 22.08.2012)* Diese Änderungen wurden von der argentinischen Gesundheitsbehörde (ANMAT) gefordert: • Bei Auftreten eines SUE, welches in Verdacht steht, mit dem Studienmedikament in Zusammenhang zu stehen, soll das Studienmedikament abgesetzt werden. • Die Behandlung mit dem Studienmedikament soll nicht wieder begonnen werden, außer im Falle einer nicht bestätigten Pankreatitis. *Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #7 für die Türkei (Finale Version 2.0 vom 02.10.2012)* • Änderung des Prüfarztes in 2 Studienzentren und Hinzufügen von zwei neuen Studienzentren *Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #10 für Bulgarien* • Hinzufügen eines neuen Studienzentrums

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #11 für Israel (Finale Version 4.0 vom 16.05.2013) • Ernährungsberatung wurde hinzugefügt, als Teil der Strategie, Patienten in der Studie zu halten *Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #12 für Brasilien (Finale Version 1.0 vom 22.08.2012)* Diese Änderungen wurden von der brasilianischen Gesundheitsbehörde gefordert: • Änderungen, die Laboruntersuchungen sowie Thyroidektomie, die Entnahme von Gewebeproben und genetische Tests betreffen *Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #14, #15, #16, #17 und #18 für Bulgarien (Finale Version 4.0 vom 16.05.2013)* • Änderung der Patientenaufzeichnungen, die an die bulgarische Gesundheitsbehörde und die Ethikkommission zu übermitteln sind Die **Amendments #8 und #9** wurden noch vor ihrer Implementierung als nicht notwendig erachtet und **zurückgezogen.** Zusätzlich zu den 18 wesentlichen Änderungen, gab es 11 **unwesentliche Änderungen des Studienprotokolls**, die Änderungen der Anlage II, Updates zu Studienpersonal und Studienzentren sowie Kontaktinformationen betrafen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Damit ein Patient in die Studie SUSTAIN 6 eingeschlossen werden konnte, mussten **alle Einschlusskriterien mit „ja“ beantwortet** werden. 1. Einverständniserklärung vor jedweder studienbezogenen Aktivität erhalten. Studienbezogene Aktivitäten sind jegliche Maßnahmen, die als Teil der Studie durchgeführt werden, einschließlich aller Aktivitäten zur Prüfung der Eignung für die Studie 2. Männer und Frauen mit Typ 2 Diabetes mellitus 3. **Alter ≥ 50 Jahre** zu zum Zeitpunkt des Screenings und **klinische Evidenz für eine kardiovaskuläre Erkrankung,** definiert als das Zutreffen **mindestes eines der unten genannten Kriterien (a-h).** Alle zutreffenden Kategorien, die in diesem Kriterium enthalten sind, müssen im elektronischen Prüfbogen (electronic Case Report Form, eCFR) angekreuzt werden. a) Myokardinfarkt in der Vergangenheit b) Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke in der Vergangenheit c) koronare, Carotis- oder periphere arterielle Revaskularisierung in der Vergangenheit d) > 50 % Stenose auf Angiografie oder bei Bildgebung der koronaren Arterie, der Carotis oder der Arterie der unteren Extremitäten e) symptomatische koronare Herzerkrankung, dokumentiert durch z.B. positiven Belastungstest oder jegliche kardiale Bildgebung oder instabile Angina pectoris mit EKG-Veränderungen f) asymptomatische kardiale Ischämie, dokumentiert durch radiologische Bildgebung, oder Belastungstest, oder Stress-Echokardiogramm g) chronisches Herzversagen NYHA-Klasse II – III h) chronische Einschränkung der Nierenfunktion, dokumentiert (vor Screening) als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(eGFR) < 60 ml/min/1,73 m^2 per MDRD **oder:** Alter ≥ 60 Jahre zu zum Zeitpunkt des Screenings und subklinische Evidenz für eine kardiovaskuläre Erkrankung, definiert als das Zutreffen **mindestes eines der unten genannten Kriterien (i-l).** Alle zutreffenden Kategorien, die in diesem Kriterium enthalten sind, müssen im eCFR angekreuzt werden. i) persistierende Mikroalbuminurie oder Proteinurie j) Hypertonie und linke ventrikuläre Hypertrophie (EKG oder Bildgebung) k) linke ventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion (Bildgebung) l) Knöchel/Arm-Index < 0,9 (periphere arterielle Verschlusskrankheit) 4. Therapienaiv bezüglich antidiabetischer Therapie, oder behandelt mit einem oder zwei OADs, oder behandelt mit humanem NPH-Insulin, oder lang-wirksamem Insulinanalogon, oder Mischinsulin, alleine oder in Kombination mit einem oder zwei OADs. 5. HbA_{1c} ≥ 7,0 % **Ausschlusskriterien:** Für einen geeigneten Studienteilnehmer mussten alle Kriterien mit „nein“ beantwortet werden 1. Typ 1 Diabetes mellitus 2. Anwendung von GLP-1 Rezeptor-Agonisten (Exenatid (2-mal täglich oder 1-mal wöchentlich), Liraglutid oder andere) oder Pramlintid innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening 3. Anwendung eines DPP-4 Inhibitors innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening 4. Behandlung mit Insulin, außer Basalinsulin und Mischinsulin innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening (ausgenommen ist die kurzzeitige Anwendung in Verbindung mit einer interkurrenten Erkrankung) 5. Akute Dekompensation der glykämischen Kontrolle, die eine sofortige Therapieintensivierung erfordert, um akute Diabetes-Komplikationen (z.B. Ketoazidose) zu verhindern, innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening 6. Chronische Pankreatitis oder idiopathische akute Pankreatitis in der Vergangenheit 7. Akutes koronares oder zerebrovaskuläres Ereignis innerhalb von 90 Tagen vor der Randomisierung 8. Aktuell geplante koronare, karotide oder periphere arterielle Revaskularisierung 9. Chronisches Herzversagen NYHA-Klasse IV 10. Chronische Hämodialyse oder chronische peritoneale Dialyse 11. Terminale Lebererkrankung, definiert als das Vorliegen einer akuten oder chronischen Lebererkrankung und das kürzliche Auftreten eines oder mehrerer der folgenden Ereignisse: Ascites, Encephalopathie, Varizenblutung, Bilirubin ≥ 2,0 mg/dL, Albumin ≤ 3,5 g/dL, Prothrombinzeit ≥ 4 sek verzögert, *International Normalised ratio* (INR) ≥ 1,7 oder Lebertransplantation in der Vergangenheit 12. Solide Organtransplantation in der Vergangenheit oder Warten auf solides Organtransplantat 13. Diagnostizierte maligne Neoplasie in den letzten 5 Jahren (außer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) 14. Eigene oder familiäre Vorgeschichte von multipler endokriner Neoplasie Typ 2 (MEN2) oder familiäres Schilddrüsenkarzinom 15. Vorgeschichte von nicht-familiärem medullärem Schilddrüsenkarzinom 16. Calcitonin ≥ 50 ng/L zum Zeitpunkt des Screenings 17. Jedweder akuter Zustand oder Exazerbation eines chronischen Zustandes, der nach Ansicht des Prüfarztes mit dem initialen Visitenplan und Maßnahmen interferiert 18. Überempfindlichkeit gegenüber dem Studienmedikament oder verwandter Produkte (bekannt oder Verdacht auf) 19. Bekannter Gebrauch nicht-verschriebener Betäubungsmittel oder illegaler Arzneimittel 20. Vorherige Teilnahme an dieser Studie. Teilnahme ist definiert als Randomisierung. 21. Gleichzeitige Teilnahme an irgendeiner anderen Studie mit einem Prüfarzneimittel. Die Teilnahme an einer Studie mit Stent(s) ist erlaubt. 22. Erhalt jedweden Prüfarzneimittels innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Visite (1. Visite) oder, gemäß den lokalen Bestimmungen, falls länger. Nur für Brasilien: Erhalt jedweden Prüfarzneimittels innerhalb eines Jahres vor der Screening-Visite, außer es besteht nach Ermessen des Prüfarztes ein direkter Vorteil für den Studienteilnehmer. 23. Jedweder andere Faktor, der die Protokoll-Compliance oder das Berichten von UEs nach Ermessen des Prüfarztes limitiert. 24. Weibliche, gebärfähige Patientin, die schwanger ist, stillt oder beabsichtigt schwanger zu werden und keine adäquate Verhütungsmethode verwendet (adäquate Verhütungsmethode gemäß lokalem Gesetz und lokaler Praxis) **Argentinien:** Barriere-Methoden (Kondom oder Diaphragma) mit Spermizid, kontrazeptive Tabletten oder intrauterine Systeme. Alle Verhütungsmittel werden von Novo Nordisk Argentinia S.A. erstattet. **Deutschland:** Adäquate Verhütungsmethoden sind Implantate, injizierbare Präparate, kombinierte orale Kontrazeptiva, intrauterine Hormonpräparate, sexuelle Abstinenz oder sterilisierte Partner. **Thailand:** Diaphragma, Kondom, intrauterine Hilfsmittel, die für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn eingesetzt waren, Schwamm, Kappe mit Spermizid, kontrazeptive Pflaster, zugelassene hormonelle Implantate, orale Kontrazeptiva, die ohne Schwierigkeiten für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn eingenommen wurden, postmenopausaler Zustand oder Sterilisation. **Großbritannien:** Adäquate kontrazeptive Methoden sind definiert als etablierte Anwendung oraler, injizierbarer oder implantierter hormoneller Verhütungsmethoden, Sterilisation, intrauterine Hilfsmittel oder intrauterine Systeme oder konsequente Anwendung von Barriere-Methoden. Patienten, die jedwedes Eignungskriterium (Einschluss-/ Ausschlusskriterium) nicht erfüllen, obwohl sie in die Studie eingeschlossen wurden, müssen die Behandlung unverzüglich abbrechen, sollten die Studie jedoch fortsetzen. Die institutionellen Prüfungskommissionen (*Institutional Review Boards*, IRBs) / unabhängigen Ethikkommissionen (*Independent Ethics Committees* (IECs) und regulatorischen Behörden müssen entsprechend der lokalen Anforderungen in Kenntnis gesetzt werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurch-führung	Die Studie SUSTAIN 6 wurde in 229 Zentren in 20 Ländern international durchgeführt: • Algerien • Argentinien • Australien • Brasilien • Bulgarien • Kanada • Dänemark • Deutschland • Israel • Italien • Malaysia • Mexiko • Polen • Russische Federation • Spanien • Taiwan • Thailand • Türkei • Großbritannien • USA Es war ursprünglich geplant, dass Indien an der Studie teilnimmt. 13 Studienzentren in Indien wurden von der unabhängigen Ethikkommission und der institutionellen Prüfungskommission (IEC) genehmigt, da Indien jedoch nicht in der finalen Auswahl war, wurden in keinem dieser Zentren Patienten gescreent oder randomisiert.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Die Studie SUSTAIN 6 umfasste insgesamt 4 Behandlungsarme:** • 0,5 mg Semaglutid s.c. • 1,0 mg Semaglutid s.c. • Placebo (0,5 mg) s.c. • Placebo (1,0 mg) s.c. jeweils 1-mal wöchentlich und zusätzlich zu SoC. **Dosiseskalation** • Die Dosis-Eskalation erfolgte nach einem festen Dosierungsschema und abhängig von der Erhaltungsdosis (0,5 mg oder 1,0 mg). • Die Anfangsdosis betrug in allen Studienarmen 0,25 mg 1-mal wöchentlich. • Die Erhaltungsdosis von 0,5 mg 1-mal wöchentlich wurde nach 4 Dosen à 0,25 mg (4 Wochen) erreicht. • Die Erhaltungsdosis von 1,0 mg 1-mal wöchentlich wurde nach 4 Dosen à 0,25 mg, gefolgt von 4 Dosen à 0,5 mg (4 Wochen) erreicht.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

Trial periods		Screen		Period 1	Period 2	Period 3	Follow -up
Alias for trial period		Screen		Dose escalation	Dose escalation/Maintenance	Maintenance	
Visits in each period		Visit 1 to Visit 2		Visit 2 to Visit 4	Visit 4 to Visit 5	Visit 5 to Visit 25	Visit 25 to Visit 26
Duration of each period		2 weeks		4 weeks	4 weeks	96-135 weeks	5 weeks
Treatment arm	N						
Semaglutide 0.5 mg	815	Screening	Randomisation	Semaglutide 0.25 mg 190µL	Semaglutide 0.5 mg 370µL	Semaglutide 0.5 mg 370µL	Follow Up
Semaglutide placebo 0.5 mg	815			Semaglutide placebo 0.25 mg 190µL	Semaglutide placebo 0.5 mg 370µL	Semaglutide placebo 0.5 mg 370µL	
Semaglutide 1.0 mg	815			Semaglutide 0.25 mg 190µL	Semaglutide 0.5 mg 370µL	Semaglutide 1.0 mg 740µL	
Semaglutide placebo 1.0 mg	815			Semaglutide placebo 0.25mg 190µL	Semaglutide placebo 0.5 mg 370µL	Semaglutide placebo 1.0 mg 740µL	

Dosisanpassung der Studienmedikation

- Eine Erhöhung oder Verringerung der Dosis des Studienmedikaments war nicht erlaubt.
- Fall aus Sicherheitsgründen notwendig, sollte das Studienmedikament abgesetzt werden und nicht wieder mit der Behandlung begonnen werden. Patienten wurden in diesem Fall nicht aus der Studie ausgeschlossen, und sollten die geplanten Visiten, wenn möglich, wahrnehmen.

Anpassung der antidiabetischen Begleitmedikation

- Die antidiabetische Begleitmedikation durfte nach Ermessen des Prüfarztes angepasst werden, um die angestrebte glykämische Kontrolle aufrecht zu erhalten.
- Falls notwendig, durften antidiabetische Medikamente der Therapie hinzugefügt werden (ausgenommen GLP-1 Rezeptor-Agonisten, DPP-IV Inhibitoren und Pramlintide) um Zielwerte gemäß der *Standards of Medical Care in Diabetes* [62] oder lokaler klinischer Praxis zu erreichen.

Injektionen des Studienmedikaments sollten erfolgen:

- in Oberschenkel, Abdomen oder Oberarm
- zu einer beliebigen Tageszeit und unabhängig von Mahlzeiten
- am jeweils gleichen Wochentag während der Studie

Patienten, die mit Insulin behandelt wurden

- Bei einem HbA_{1c} > 8 % durfte die Insulin-Dosis bei vermehrt auftretenden hypoglykämischen Episoden verringert werden.
- Bei einem $HbA_{1c} \leq 8$ % wurde die Insulin-Dosis zunächst um 20 % reduziert, um ein potentielles Risiko für Hypoglykämien unter der Behandlung mit Semaglutid + Insulin zu verringern. Danach wurde in den ersten 12 Wochen post-Randomisierung die Insulin-Dosis basierend auf 3 aufeinanderfolgenden selbstgemessenen Plasmaglukosewerten und der totalen täglichen Insulindosis angepasst.
- Eine Erhöhung der Insulin-Dosis sollte in den ersten 12 Wochen nach Randomisierung vermieden werden.
- Alle Änderungen des Insulin-Regimes (Dosis, Häufigkeit der Injektionen von Mischinsulin und Aufteilung der reduzierten täglichen Dosis (morgens und abends) sollten nach Ermessen des Prüfarztes stattfinden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primär Endpunkt** • Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines MACE-Ereignisses: - kardiovaskulärer Tod *oder* - nicht tödlicher Myokardinfarkt *oder* - nicht tödlicher Schlaganfall *oder* **Sekundäre Endpunkte** ***Time-to-Event-Analysen:*** • Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Ereignisses eines erweiterten zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunktes bestehend aus: - MACE *oder* - Revaskularisierung (koronar oder peripher) *oder* - Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris *oder* - Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen • Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten jeder einzelnen Komponente des erweiterten zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunktes • Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: - Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation oder - Glaskörperblutung oder - Behandlung mit intravitrealen Agenzien oder - Diabetes-bedingte Erblindung (definiert als visuelle Aktivität nach Snellen-Skala ≤ 20/200 [6/60]) oder Gesichtsfeld < 20° im besseren Auge und mit bestmöglicher Korrektur) • Zeit von der Randomisierung bis zu einer neu auftretenden oder sich verschlechternden Nephropathie, definiert als mindestens eines der folgenden Ereignisse: - Neu auftretende, persistente Makroalbuminurie (> 300 mg/g/24 h) oder - persistente Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und Kreatinin-Clearance (MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)) ≤ 45 mL/min/1,73 m^2 - Kontinuierliche Nierenersatztherapie (ohne akute reversible Ursache) oder - Tod durch akutes Nierenversagen • Hospitalisierung aufgrund von kardialer Arrhythmie und Weiterleitungsstörungen • Änderung von Baseline bis zur letzten Erhebung während der Behandlungsphase von: - Körpergewicht und Taillenumfang - HbA_{1c}, Nüchtern-Plasmaglukosespiegel, Nüchtern-Plasmainsulinspiegel, β-Zellfunktion (HOMA-B), Pro-Insulin-Insulin-Quotient - Lipidprofil einschl. Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride und freie Fettsäuren - Blutdruck (systolisch und diastolisch) und Pulsfrequenz - Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin (UACR) • Anteil der Patienten, die ≥ 5 % und ≥ 10 % Körpergewichtsverlust erreichen • Anteil der Patienten, die zusätzliche anti-hyperglykämische Medikamente

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		benötigen um den glykämischen Zielwert aufrecht zu erhalten oder zu erreichen • Hypoglykämien nach: **Novo Nordisk Klassifizierung:** - Schwer gemäß ADA-Klassifizierung oder bestätigt durch Plasmaglukose (PG)-Wert ≤ 3,1 mmol/l (56 mg/dl) und Symptome **ADA-Klassifizierung:** - Schwer: Fremdhilfe - Asymptomatisch: PG ≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dL) ohne Symptome - Dokumentiert, symptomatisch: PG ≤ 3,9 mmol/L (70 mg/dL) mit Symptomen - Pseudo-Hypoglykämie: PG > 3,9 mmol/L (70 mg/dL) mit Symptomenwahrscheinlich symptomatisch: Keine Messung des PG, aber Symptome **Hypoglykämie-Endpunkte:** - Anzahl schwerer oder PG-bestätigter symptomatischer hypoglykämischer Episoden - Anzahl nächtlicher oder PG-bestätigter symptomatischer nächtlicher hypoglykämischer Episoden - Schwere oder PG-bestätigte symptomatische Hypoglykämie (ja / nein) - Schwere oder PG-bestätigte nächtliche symptomatische Hypoglykämie (ja / nein) • Unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: - Neoplasie (maligne oder benigne) - Pankreatitis oder klinischer Verdacht auf Pankreatitis - Akute Gallensteinerkrankung (Biliäre Kolik oder akute Cholezystitis) - Schilddrüsenerkrankung - Kardiale Arrhythmie - Akutes Nierenversagen - Schwerwiegende hypoglykämische Episode - Immunogenizitäts-Ereignis (allergische Reaktion, Immunkomplex-Erkrankung, oder fehlende Effektivität) - Behandlungsfehler in Zusammenhang mit Studienmedikamenten - UE, die zum Behandlungsabbruch führen • Laborparameter - Hämatologie und Biochemie (einschl. Amylase und Lipase) - Hormone (Calcitonin) - Urinanalyse - Anti-Semaglutid Antikörper - Veränderungen von Baseline im EKG - Semaglutid-Konzentration im Plasma in der Subpopulation an Patienten mit und ohne schwere Nierenfunktionsstörung (GFR 15-29 mL/min/1,73m^2) - Änderungen von Baseline bis zur letzten Erhebung während der Behandlungsphase in SF-36v2 *Patient Reported Outcome* (Gesamtscore und Scores der einzelnen Domänen)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erhebungszeitpunkte Die folgenden Erhebungszeitpunkte (Visiten (V) bzw. Telefonkontakte (T)) waren im Prüfplan definiert: • Screening (V1): Woche -2 • Randomisierung (V2): Woche 0 • Behandlungsphase (V3-P18): Woche 2 – Woche 98 (insgesamt 10 Visiten und 6 Telefonkontakte, im Abstand von 2 bzw. 4 Wochen bis V5 und danach 6 Wochen) • End-of-treatment (V25): Woche 104 • Follow-up (V26/26A): Woche 109 Für die Visiten und Telefonkontakte waren im Prüfplan die folgenden Zeitfenster vorgesehen: • V3-V6: ± 3 Tage • P6x -P18: ± 14 Tage • V25: ± 7 • V26: + 7 Tage
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung der Fallzahlen für diese Studie ist eine ereignis-basierte Berechnung, die Erwägungen aus der Analyse von MACE-Ereignissen und spezielle Annahmen für die Ereignisraten der Hochrisikopopulation dieser Studie enthält. Das primäre Studienziel besteht darin, zu bestätigen, dass die Behandlung mit Semaglutid das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Placebo nicht deutlich erhöht. Dazu wird gezeigt, dass die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI des HR für das erste Auftreten eines MACE von Semaglutid gegenüber dem Placebo kleiner als 1,8 ist. Unter der Annahme, dass das Risiko von MACE zwischen Semaglutid und Placebo dasselbe ist (d.h. ein HR von 1), ist eine Mindestanzahl von 122 Fällen notwendig, um mit einer Power von 90 % sicher zu stellen, dass die obere Grenze des 95%-KI für das HR unter 1,8 liegt. Weitere Annahmen sind eine MACE-Ereignisrate von 2,0 % pro Patient und Jahr, eine durchschnittliche Zeit in der Studie von 2,1 Jahren für Patienten, die nicht *lost to follow-up* sind, sowie eine *lost to follow-up-Rate* von maximal 10 %. Unter diesen Annahmen beträgt der absolute Stichprobenumfang, um 122 Ereignisse zu erhalten, 3.260, d.h. jedem der beiden Semaglutid-Arme müssen 815 Patienten, den Placebo-Armen 1.630 Patienten zugeordnet werden. Die tatsächliche Berechnung basiert auf einer durchschnittlichen Studienzeit von 2,1 Jahren, einer Ereignisrate von 1,98 % und einer *lost to follow-up*-Rate von maximal 10,0 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	Es wurden keine Interimsanalysen geplant oder durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde von Novo Nordisk A/S mittels Interactive Voice / Web Response System (IV/WRS) generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine **Stratifizierung** in Bezug auf die 3 Variablen: - Evidenz kardiovaskulärer Erkrankung zu Baseline (klinisch / subklinisch) - Insulin-Behandlung zu Baseline (keine / Basalinsulin / Mischinsulin) - Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu Baseline mit GFR < 30 mL/min/1,73 m^2 per MDRD (ja / nein) Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion fallen gemäß der unter Item 4a genannten Kriterien immer in das Stratum „klinische Evidenz kardiovaskulärer Erkrankung“. Daher ergaben sich insgesamt 9 Strata.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die geeigneten Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1:1:1 mittels IV/WRS in die vier Studienarme randomisiert. Dabei wurde jeder Studienteilnehmer der jeweils kleinsten verfügbaren 6-stelligen Nummer zugeordnet, die dem jeweiligen Studienzentrum zugeteilt worden war.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte durch Novo Nordisk A/S mittels Interactive Voice / Web Response System (IV/WRS) generiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen,	a) ja, verblindet b) ja, verblindet c) ja, verblindet Die Studie wurde doppelblind durchgeführt (Novo Nordisk A/S, Studienpersonal und Studienteilnehmer). Semaglutid und Placebo wurden in gleichen 1,5 mL-Fertigpens (PDS290) bereitgestellt. Semaglutid 0,5 mg und 1,0 mg und Placebo waren identisch in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan 0,5 mg oder 1,0 mg Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo. Zur Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges *Data Monitoring Committee* (DMC) aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Die laufende Adjudizierung der prädefinierten Ereignisse durch das *External Adjudication Committee* (EAC) erfolgte dagegen anhand verblindeter Daten. Aufgrund der Anforderungen der Berichterstattung von *Serious Unexpected Suspected Adverse Reactions* (SUSAR) war eine Aufhebung der Verblindung im Rahmen der Pharmakovigilanz während der Studiendurchführung in bestimmten Fällen möglich. Die Geheimhaltung der Zuteilung der Studienmedikation wurde aufrecht-erhalten, bis die Studie beendet war und die Datenbank für statistische Analysen freigegeben war. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden. In dieser Studie wurde der Behandlungscode für keinen Patienten entschlüsselt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen des Semaglutid-Placebos wurden 1-mal wöchentlich subkutan injiziert werden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysierte Populationen:** ***Full Analysis Set (FAS)*** Das FAS umfasst alle randomisierten Patienten. Die statistische Auswertung des FAS erfolgt anhand des ITT-Prinzips und Patienten fließen „wie randomisiert“ in die Analyse ein. ***Safety Analysis Set (SAS)*** Das SAS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studien-medikation erhalten haben. Die Patienten fließen nach der tatsächlich erfolgten Behandlung in die Analyse ein. **Beobachtungszeiträume:** ***In-trial*** Der *in-trial* Beobachtungszeitraum entspricht dem Zeitraum, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet werden. Es fließen alle Informationen ein, die die nach der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt werden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückziehen, endet der *in trial* Beobachtungszeitraum am Tag des Zurückziehens. Für Patienten, die *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt mit dem Studienzentrum. ***On-treatment*** Der *on-treatment* Beobachtungszeitraum entspricht einem Teil des *in-trial* Beobachtungszeitraums. Für adjudizierte Ereignisse, EKGs, Anti-Semaglutid-Antikörper und AEs einschließlich Hypoglykämien, umfasst dieser Zeitraum alle Informationen, die gesammelt wurden, während der Patient der Studienmedikation ausgesetzt war, d.h. am oder nach dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich der 5-wöchigen Follow-Up-Phase

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Zeitfenster der Visite + 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation). Für alle anderen Sicherheits- und Effektivitätsendpunkte, die bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase, aber nicht bei der Follow-Up-Visite, wird die Follow-Up-Phase nicht im *on-treatment* Beobachtungszeitraum enthalten sein. Für diese Endpunkte umfasst der *on-treatment* Zeitraum alle Informationen, die gesammelt wurden, während der Patient behandelt wurde, d.h. am oder nach dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich dem Tag der letzten Dosis der Studienmedikation + 1 Woche bzw. dem Ende des *in trial* Beobachtungszeitraums, wenn dieses zuerst eintritt. **Primärer Endpunkt:** • Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines EAC-bestätigten MACE-Ereignisses, basierend auf der FAS und dem *in-trial* Beobachtungszeitraum Der primäre Endpunkt wird mittels einer stratifizierten Cox-Regression mit der Behandlungsgruppe (Semaglutid bzw. Placebo) als festem Faktor analysiert. Das Modell wird durch alle möglichen Kombinationen der drei Stratifizierungsfaktoren stratifiziert (insgesamt 9 Level). Aus diesem Modell werden das geschätzte HR (Semaglutid / Placebo), sowie das zweiseitige 95 %-KI angegeben. Nicht-Unterlegenheit von Semaglutid gegenüber Placebo wird als bestätigt angesehen, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI des HR unter 1,8 liegt bzw. der p-Wert des einseitigen Tests $H0: HR \geq 1{,}8$ gegen $H_a: HR<1{,}8$ kleiner als 2,5 % ist (oder äquivalent zu 5 % für einen zweiseitigen Test). Ein Kaplan-Meier-Plot mit der Anzahl an Patienten unter Risiko wird präsentiert und verwendet, um die Annahme eines proportionalen Risikos graphisch zu beurteilen. Dies wird durch die Verwendung von *Schönfeld-Residuals* unterstützt. Wo notwendig werden kumulative Inzidenzfunktionen ergänzt, um dem konkurrierenden Risiko des nicht-kardiovaskulären Todes Rechnung zu tragen. **Konfirmatorische sekundäre Endpunkte:** • Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 104 (kg) • Veränderung von Baseline bis Woche 30 in HbA_{1c} für Patienten mit Mischinsulin zu Baseline • Veränderung von Baseline bis Woche 30 in HbA_{1c} für Patienten mit SU-Monotherapie zu Baseline Für jeden Endpunkt werden 2 Hypothesen getestet: • Überlegenheit von Semaglutid 1,0 mg gegenüber Placebo • Überlegenheit von Semaglutid 1,0 mg gegenüber Placebo Die korrespondierende Nullhypothese gegenüber der Alternativhypothese der Überlegenheit ist: $Ho: TD \geq 0$ gegen $Ha: TD < 0$ Wobei TD der Behandlungsunterschied für den jeweiligen Vergleich ist. **Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 104 (kg):** *(basierend auf FAS in-trial Beobachtungszeitraum)* Alle Messwerte nach Baseline werden mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) analysiert. Feste Faktoren sind dabei Behandlungsgruppen (drei Level: 0.5 mg Semaglutide, 1.0 mg Semaglutid, Placebo) und Stratifikation (neun Level), sowie Baseline Körpergewicht als Kovariable. Für Messungen desselben Patienten wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix angenommen. Aus diesem Modell werden die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsunterschiede nach Woche 104 für 0.5 mg bzw. 1.0 mg Semaglutid gegenüber dem Placebo, zusammen mit den entsprechenden zweiseitigen 95%-KI angegeben. Im Fall von wegen dünn besetzten Datensätzen im Stratifikationslevel „Nierenfunktionsstörung (Ja/Nein)“ nicht konvergenten vordefinierten MMRM-Modellen, werden die Stratifizierungslevel „schwere“ und „moderate“ Nierenfunktionsstörung im Modell zu einem Faktor zusammengefasst. Dasselbe Vorgehen wird im Falle anderer MMRMs durchgeführt, falls Konvergenzprobleme auftreten sollten. **Veränderung des HbA_{1c}** *(basierend auf FAS und der in-trial Beobachtungszeitraum)* Alle Messwerte nach Baseline bis einschließlich Woche 30 werden für eine MMRM verwendet. Das Modell enthält Wechselwirkungen zwischen Behandlungsgruppen (3 Level: 0,5 mg Semaglutid, 1,0 mg Semaglutid, Placebo) und den relevanten Subgruppen (drei Level) und Stratifizierung als festen Faktor, sowie Baseline-HbA_{1c} als Kovariable. Insulin zu Baseline wird für die Insulin-Subgruppenanalyse von der Stratifikationsvariablen ausgenommen. Für denselben Patienten wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix angenommen. Aus diesem Modell werden die Behandlungsunterschiede nach Woche 30 für 0.5 mg bzw. 1.0 mg Semaglutid gegenüber Placebo, zusammen mit den entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI für jedes Subgruppenlevel angegeben. **Hierarchisches Testverfahren:** Die konfirmatorische Hypothese der Nicht-Unterlegenheit für den primären Endpunkt sowie die Hypothese der Überlegenheit für die 3 sekundären Endpunkte hierarchisch entsprechend der folgenden Sequenz getestet: 1. Nicht-Unterlegenheit von Semaglutid gegenüber Placebo für den primären Endpunkt 2. Überlegenheit von 1,0 mg Semaglutid gegenüber Placebo in der Änderung des Körpergewichts bis Woche 104 3. Überlegenheit von 0,5 mg Semaglutid gegenüber Placebo in der Änderung des Körpergewichts bis Woche 104 4. Überlegenheit von 1,0 mg Semaglutid gegenüber Placebo in der Änderung des HbA_{1c} bis Woche 30 (Patienten mit Mischinsulin zu Baseline) 5. Überlegenheit von 0,5 mg Semaglutid gegenüber Placebo in der Änderung des HbA_{1c} bis Woche 30 (Patienten mit Mischinsulin zu Baseline) 6. Überlegenheit von 1,0 mg Semaglutid gegenüber Placebo in der Änderung des HbA_{1c} bis Woche 30 (Patienten mit SU-Monotherapie zu Baseline) 7. Überlegenheit von 0,5 mg Semaglutid gegenüber Placebo in der Änderung des HbA_{1c} bis Woche 30 (Patienten mit SU-Monotherapie zu Baseline) Überlegenheit wird angenommen, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für den jeweiligen Behandlungsunterschied unterhalb von 0 % bzw. 0 kg liegt und wenn das Testen nicht bereits beendet wurde. **Sekundäre Endpunkte, die sich auf das primäre Studienziel beziehen** *(FAS, in-trial)* • Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines erweiterten kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (MACE oder Revaskularisierung (koronar oder peripher) oder Hospitalisierung aufgrund von instabile Angina pectoris oder Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen) • Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten jedes einzelnen Ereignisses des erweiterten kombinierten kardiovaskulären Endpunktes • Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten von Tod jedweder Ursache,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall • Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache **Sekundäre Endpunkte, die sich auf das primäre Studienziel beziehen** ***Sekundäre Sicherheitsendpunkte*** *Time-to-Event-Analysen* • Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: - Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation oder - Glaskörperblutung oder - Behandlung mit intravitrealen Agenzien oder - Diabetes-bedingte Erblindung (definiert als visuelle Aktivität nach Snellen-Skala ≤ 20/200 [6/60]) oder Gesichtsfeld < 20° im besseren Auge und mit bestmöglicher Korrektur) • Zeit von der Randomisierung bis zu einer neu auftretenden oder sich verschlechternden Nephropathie, definiert als mindestens eines der folgenden Ereignisse: - Neu auftretende, persistente Makroalbuminurie (> 300 mg/g/24 h) oder - persistente Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und Kreatinin-Clearance (MDRD ≤ 45 mL/min/1,73 m^2 - Kontinuierliche Nierenersatztherapie (ohne akute reversible Ursache) oder - Tod durch akutes Nierenversagen Alle Ereignisse unterlagen der Adjudizierung durch das EAC. Die Analyse dieser drei Endpunkte erfolgt auf dieselbe Art wie die der primären Endpunkte und basiert auf der FAS und dem *in-trial* Beobachtungszeitraum. Die Details der weiteren Analysen sind im statistischen Analyseplan spezifiziert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Sub-gruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Für den primären Endpunkt wurden exploratorische Subgruppenanalysen für die folgenden Baseline-Charakteristika durchgeführt:** • Geschlecht • Alter: < 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre • *Body-Mass-Index* (BMI) ≤ 30 kg/m^2 oder > 30 kg/m^2 • HbA_{1c}: ≤ 8.5 % oder > 8.5 % • Diabetesdauer: ≤ 10 Jahre oder > 10 Jahre • Region, definiert als EU (Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Italien, Polen, Spanien, UK), USA, Rest der Welt (Algerien, Argentinien, Australien, Brasilien, Israel, Kanada, Malaysia, Mexiko, Russland, Thailand, Taiwan, Türkei • Abstammung, definiert als kaukasisch, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch oder „sonstiges“ • Ethnie, definiert als Hispanic oder Latino (ja oder nein) • Chronisches Herzversagen NYHA) Klasse I-III (ja oder nein) • Evidenz kardiovaskulärer Erkrankung (klinisch oder subklinisch) (Stratifizierungsfaktor) • Insulinbehandlung (keine, Basalinsulin oder Mischinsulin) (Stratifizierungsfaktor) • Schwere Nierenschwäche mit GFR-Wert < 30mL/min/1,73m² pro MDRD (ja

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		/ nein) • Schwere oder moderate Nierenfunktionsstörung mit GFR-Wert < 60 mL/min/1.73m² pro MDRD (ja oder nein) • Schwere Nierenfunktionsstörung mit GFR < 30mL/min/1,73m² per CKD-EPI (ja oder nein) • Schwere Nierenfunktionsstörung mit GFR-Wert < 30mL/min/1.73m² pro CKD-EPI (ja oder nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Es wurden insgesamt 4.346 Patienten gescreent, darunter waren 1.049 Screening-Versager. Die verbleibenden 3.297 Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 in die 4 Behandlungsgruppen randomisiert: • Semaglutid 0,5 mg: 826 • Semaglutid 1,0 mg: 822 • Placebo 0,5 mg: 824 • Placebo 1,0 mg: 825 b) Es erhielten insgesamt 3.286 Patienten die Studienmedikation: • Semaglutid 0,5 mg: 823 • Semaglutid 1,0 mg: 819 • Placebo 0,5 mg: 819 • Placebo 1,0 mg: 825 c) In der Analyse des primären Endpunktes (Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE) wurden insgesamt 3297 Patienten berücksichtigt: • Semaglutid 0,5 mg: 826 • Semaglutid 1,0 mg: 822 • Placebo 0,5 mg: 824 • Placebo 1,0 mg: 825
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Screening → Randomisierung** 4.346 Patienten wurden gescreent und 3.297 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Die zwei Hauptgründe für Nicht-Einschluss in die Studie waren das Nicht-Erfüllen des Einschlusskriteriums Nr. 5 ($HbA_{1c} \geq 7$ % zum Zeitpunkt des Screenings) (668 Patienten) und Nicht-Erfüllen des Einschlusskriteriums Nr. 3 (≥ 50 Jahre und klinische Evidenz einer kardiovaskulären Erkrankung oder Alter ≥ 60 Jahre und subklinische klinische Evidenz für eine kardiovaskuläre Erkrankung) (16 Patienten). **Randomisierung → Behandlung (mind. 1 Dosis)** 3.297 Patienten wurden randomisiert und 3.286 Patienten erhielten mind. eine Dosis der Studienmedikation. **Behandlung (mind. 1 Dosis) → Ende der Studie** 3.286 Patienten erhielten mind. eine Dosis der Studienmedikation und 3.232 Patienten beendeten die Studie. ***Behandlungsabbruch:***

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>

Semaglutid 0,5 mg: 164 Patienten (19,9 %)
Semaglutid 1,0 mg: 186 Patienten (22,6 %)
Placebo 0,5 mg: 151 Patienten (18,3 %)
Placebo 1,0 mg: 159 Patienten (19,3 %)

<table>
<tr><th>Begründung</th><th colspan="4">Anzahl Patienten (%)</th></tr>
<tr><th></th><th>Semaglutid 0,5 mg</th><th>Semaglutid 1,0 mg</th><th>Placebo 0,5 mg</th><th>Placebo 0,5 mg</th></tr>
<tr><td>Gastro-intestinale Verträglich-keit</td><td>47 (5,7 %)</td><td>77 (9,4 %)</td><td>10 (1,2 %)</td><td>8 (1,0 %)</td></tr>
<tr><td>Rücknahme der Einver-ständnis</td><td>1 (0,1 %)</td><td>1 (0,1 %)</td><td>1 (0,1 %)</td><td>1 (0,1 %)</td></tr>
<tr><td>AE (nicht-gastro-intestinal)</td><td>51 (6,2 %)</td><td>41 (5,0 %)</td><td>38 (4,6 %)</td><td>55 (6,7 %)</td></tr>
<tr><td>Hinzufügen unerlaubter Begleit-medikation</td><td>3 (0,4 %)</td><td>3 (0,4 %)</td><td>8 (1,0 %)</td><td>8 (1,0 %)</td></tr>
<tr><td>Verdacht von Placebo</td><td>3 (0,4 %)</td><td>3 (0,4 %)</td><td>15 (1,8 %)</td><td>10 (1,2 %)</td></tr>
<tr><td>Aufgrund eines Fehlers randomisiert</td><td>12 (1,5 %)</td><td>13 (1,6 %)</td><td>16 (1,9 %)</td><td>6 (0,7 %)</td></tr>
<tr><td>Resistenz gegenüber Injektionen</td><td>2 (0,2 %)</td><td>-</td><td>2 (0,2 %)</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Studien-müdigkeit</td><td>5 (0,6 %)</td><td>5 (0,6 %)</td><td>15 (1,8 %)</td><td>11 (1,3 %)</td></tr>
<tr><td>Andere Gründe</td><td>40 (4,8 %)</td><td>43 (5,2 %)</td><td>46 (5,6 %)</td><td>60 (7,3 %)</td></tr>
<tr><td>Gesamt</td><td>164 (19,9 %)</td><td>186 22,6 %)</td><td>151 (18,3 %)</td><td>159 (19,3 %)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studien-aufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>

Erste Visite des ersten Patienten: 21.02.2013
Erster Patient randomisiert: 27.02.2013
Letzter Patient randomisiert: 18.12.2013
Letzte Visite des letzten Patienten: 15.03.2013

</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie SUSTAIN 6 war ereignisgesteuert, d.h. die maximale Studiendauer war abhängig von Anzahl der MACE-Ereignisse. Die Studie sollte laut Protokoll beendet werden, wenn die beiden Kriterien • Mindestens 104 Wochen nach Randomisierung des letzten Patienten • Die Anzahl der berichteten MACE Ereignisse ≥ 122 (dies entspricht der Anzahl an Ereignissen, die in der Berechnung der Fallzahl angenommen wurde) Da die tatsächliche Rate der auftretenden MACE-Ereignisse in dieser Studie höher war, als im Protokoll angestrebt, wurde die Anzahl an 122 MACE-Ereignissen früher erreicht als erwartet. Daher wurde die Studie entsprechend der geplanten Mindeststudienlänge beendet, sodass die Dauer der randomisierten Behandlungsphase für alle Patienten bei 104 Wochen lag (+ 5 Wochen Follow-up).
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

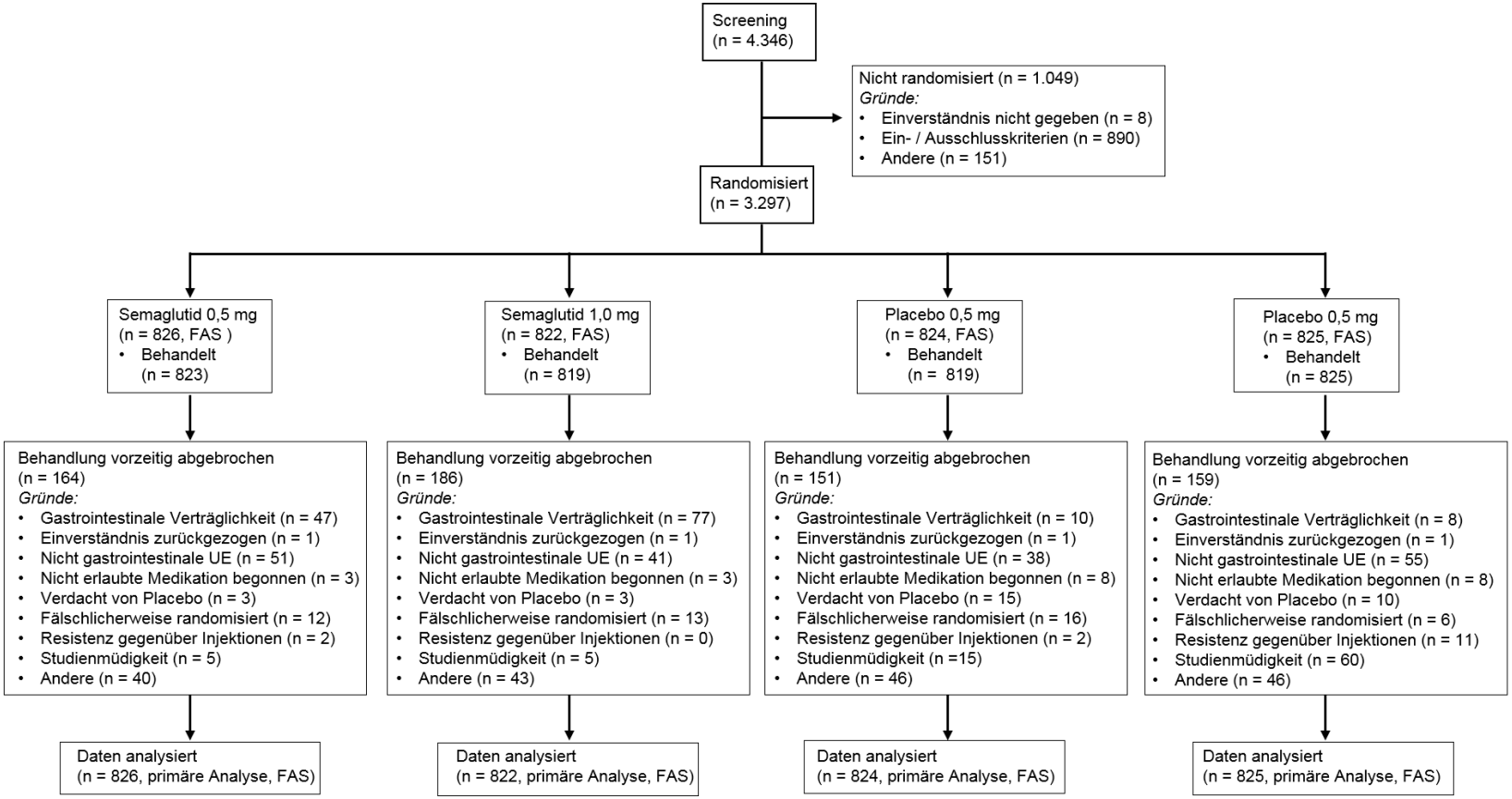


Abbildung 4-49: CONSORT-Flow-Chart zur Studie SUSTAIN 6.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SUSTAIN 6 (NN9535-3744)

Studie: SUSTAIN 6 (NN9535-3744)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht SUSTAIN 6	CSR [60]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Laut Studientitel und Beschreibung der Studie im Studienbericht handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (CSR).

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen 1,5 ml Fertigpens zur Verfügung gestellt. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch und entsprechend den Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich 0,5 mg oder 1,0 mg Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo (CSR).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelten Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen 1,5 ml Fertigpens zur Verfügung gestellt. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch und entsprechend den Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet.
Die Randomisierungssequenz und die Gruppenzuteilung wurden mittels IV/WRS generiert und waren keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Eine Entschlüsselung der Gruppenzuteilung Studie war nur im medizinischen Notfall möglich – ein solcher ist in dieser Studie nicht aufgetreten (CSR).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie SUSTAIN 6 wurde doppelblind durchgeführt. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren verblindet. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Es liegen weder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung, noch sonstige endpunktübergreifende Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.
Das Verzerrungspotential der hier dargestellten Studie ist somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität (adjudiziert)

1.Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.
Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2.Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *In-Trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.
Der Beobachtungszeitraum *In-Trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis

zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *In-Trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3.Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4.Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle and der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität (adjudiziert)

1.Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (Event Adjudication Committee, EAC) bestätigt wurden.
Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten

entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2.Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *In-Trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.
Der Beobachtungszeitraum *In-Trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die als *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *In-Trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4.Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle and der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (Event Adjudication Committee, EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: MACE (adjudiziert)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.
Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *In-Trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.
Der Beobachtungszeitraum *In-Trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die lost to follow-up sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *In-Trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle and der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Nicht tödlicher Schlaganfall (adjudiziert)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.
Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *In-Trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.

Der Beobachtungszeitraum *In-Trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die lost to follow-up sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *In-Trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle and der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (Event Adjudication Committee, EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Nicht tödlicher Myokardinfarkt (adjudiziert)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen

Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.
Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *In-Trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.
Der Beobachtungszeitraum *In-Trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die lost to follow-up sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *In-Trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle and der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist

ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris (adjudiziert)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.
Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *In-Trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.
Der Beobachtungszeitraum *In-Trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die lost to follow-up sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *In-Trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle and der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (adjudiziert)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.
Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *In-Trial*

herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.
Der Beobachtungszeitraum *In-Trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die lost to follow-up sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *In-Trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle and der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Koronare Revaskularisierung (adjudiziert)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die

Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.
Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *In-Trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.
Der Beobachtungszeitraum *In-Trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die lost to follow-up sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *In-Trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle and der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Transiente ischämische Attacke (adjudiziert)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *In-Trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.
Der Beobachtungszeitraum *In-Trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die lost to follow-up sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *In-Trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle and der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Nephropathie (adjudiziert)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.
Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *In-Trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.
Der Beobachtungszeitraum *In-Trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die als *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *In-Trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle and der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Komplikationen diabetischer Retinopathie (adjudiziert)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.
Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *In-Trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.
Der Beobachtungszeitraum *In-Trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *In-Trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle and der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Änderung des HbA_{1c} bis Woche 104

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo.
Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *In-Trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.
Der Beobachtungszeitraum *In-Trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *In-Trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip.

Endpunkt: Änderung des Körpergewichtes bis Woche 104

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo.
Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *In-Trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.
Der Beobachtungszeitraum *In-Trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *In-*

Trial als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip.

Endpunkt: Schilddrüsenerkrankung (adjudiziert)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.
Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *In-Trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.
Der Beobachtungszeitraum *In-Trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *In-Trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle and der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Pankreatitis (adjudiziert)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.
Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *In-Trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.
Der Beobachtungszeitraum *In-Trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *In-Trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle and der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo.
Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *In-Trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.
Der Beobachtungszeitraum *In-Trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem

Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *In-Trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo.
Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten

entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *In-Trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.
Der Beobachtungszeitraum *In-Trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *In-Trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo.
Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *In-Trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.
Der Beobachtungszeitraum *In-Trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *In-Trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*

- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*

- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: