

IQWiG-Berichte – Nr. 721

**Semaglutid
(Diabetes mellitus Typ 2) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A18-75
Version: 1.0
Stand: 30.01.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

30.10.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-75

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Lisa Schell
- Charlotte Guddat
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Gregor Moritz
- Vjollcë Olluri
- Inga Overesch
- Min Ripoll
- Ulrike Seay

Schlagwörter: Semaglutid, Diabetes mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung, NCT01720446

Keywords: Semaglutide, Diabetes mellitus – Type 2, Benefit Assessment, NCT01720446

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	9
2.3 Fragestellung A: Semaglutid-Monotherapie	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A)	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A)	11
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung A)	12
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	12
2.4 Fragestellung B: Semaglutid plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin	12
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B)	12
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B)	14
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung B)	14
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	14
2.5 Fragestellung C: Semaglutid plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	14
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)	14
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)	15
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung C)	15
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien	15
2.6 Fragestellung D: Semaglutid plus Insulin (mit oder ohne anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel)	15
2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung D)	15
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung D)	15
2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung D)	16
2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien	16
2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	17

2.8	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	18
2.8.1	Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	18
2.8.2	Kommentar zu Fragestellung A: Semaglutid-Monotherapie	18
2.8.3	Kommentar zu Fragestellung B: Semaglutid plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin.....	19
2.8.3.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)	19
2.8.3.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B)	19
2.8.3.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4).....	19
2.8.3.4	Studienpool und Zusatznutzen.....	22
2.8.4	Kommentar zu Fragestellung C: Semaglutid plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	22
2.8.5	Kommentar zur Fragestellung D: Semaglutid plus Insulin (mit oder ohne anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel)	22
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	24
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A-E, Abschnitt 3.2)	24
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	24
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	24
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	24
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A-E, Abschnitt 3.3).....	26
3.2.1	Behandlungsdauer	27
3.2.2	Verbrauch	27
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
3.2.4	Kosten für GKV-zusätzlich notwendige Leistungen.....	28
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	28
3.2.6	Versorgungsanteile	29
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	29
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	30
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	30
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	32
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

5 Literatur	41
Anhang A – Kommentar zur zusätzlichen Fragestellung des pU und zur Studie SUSTAIN 6.....	46
A.1 – Fragestellung des pU	46
A.2 – Beschreibung der Studie SUSTAIN 6	46
A.3 – Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6	69
A.3.1 – Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven.....	77
Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Semaglutid	5
Tabelle 3: Semaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Semaglutid	10
Tabelle 5: Semaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU.....	25
Tabelle 7: Semaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	31
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	32
Tabelle 10: Charakterisierung der Studie SUSTAIN 6.....	47
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in der Studie SUSTAIN 6	49
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie SUSTAIN 6	52
Tabelle 13: Antidiabetische Therapie zu Studienbeginn in der Studie SUSTAIN 6	54
Tabelle 14: Kardiovaskuläre Therapie zu Studienbeginn in der Studie SUSTAIN 6.....	55
Tabelle 15: Zusätzliche antidiabetische Medikation nach Studienbeginn in der Studie SUSTAIN 6	60
Tabelle 16: Zusätzliche kardiovaskuläre Medikation nach Studienbeginn in der Studie SUSTAIN 6.....	64
Tabelle 17: Matrix der Endpunkte in der Studie SUSTAIN 6	70
Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität) der Studie SUSTAIN 6	71
Tabelle 19: Ergebnisse (Nebenwirkungen) der Studie SUSTAIN 6.....	72
Tabelle 20: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) der Studie SUSTAIN 6.....	73
Tabelle 21: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: Körpergewicht und HbA1c) der Studie SUSTAIN 6	74
Tabelle 22: Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm)	75
Tabelle 23: Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 2\%$ in mindestens 1 Studienarm)	76
Tabelle 24: Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6: häufige Therapieabbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT $\geq 1\%$ in mindestens 1 Studienarm).....	77

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studiendesign der Studie SUSTAIN 6.....	51
Abbildung 2: HbA1c-Wert-Veränderung im Studienverlauf in der Studie SUSTAIN 6	57
Abbildung 3: Anteile Patientinnen und Patienten in der Studie SUSTAIN 6, die nach 12 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert überschritten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung).....	58
Abbildung 4: Anteile Patientinnen und Patienten in der Studie SUSTAIN 6, die nach 52 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert überschritten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung).....	59
Abbildung 5: Systolischer Blutdruck in der Studie SUSTAIN 6 zu verschiedenen Zeitpunkten vom Studienbeginn bis zum Behandlungsende	61
Abbildung 6: Diastolischer Blutdruck in der Studie SUSTAIN 6 zu verschiedenen Zeitpunkten vom Studienbeginn bis zum Behandlungsende	62
Abbildung 7: Geschätzter Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem systolischen Blutdruck von über 140 mmHg zu Studienbeginn, nach 56 Wochen sowie nach 104 Wochen (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung)	63
Abbildung 8: HbA1c-Wert-Veränderung (%) im Studienverlauf in der Studie SUSTAIN 6 (Subgruppe Europa vs. restliche Welt)	65
Abbildung 9: HbA1c-Wert-Veränderung (%) im Studienverlauf in der Studie SUSTAIN 6 (Subgruppe OECD vs. restliche Welt)	66
Abbildung 10: Anteile Patientinnen und Patienten in der Studie SUSTAIN 6, die nach 16 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert überschritten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung; Region Europa)	67
Abbildung 11: Anteile Patientinnen und Patienten in der Studie SUSTAIN 6, die nach 56 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert überschritten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung; Region Europa)	67
Abbildung 12: Anteile Patientinnen und Patienten in der Studie SUSTAIN 6, die nach 16 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert überschritten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung; Region OECD)	68
Abbildung 13: Anteile Patientinnen und Patienten in der Studie SUSTAIN 6, die nach 56 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert überschritten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung; Region OECD)	68
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität	78
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MACE	78

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität	79
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt	79
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall.....	80
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz	80
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TIA	81
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt retinale Photokoagulation.....	81
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Glaskörperblutung	82
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt diabetesbedingte Erblindung	82
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Nierenersatztherapie.....	83

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
BÄK	Bundesärztekammer
CT	konventionelle Therapie
FPG	Nüchternplasmaglukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Glykohämoglobin
ICT	intensivierte konventionelle Therapie
I.E.	Internationale Einheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major adverse cardiovascular Events
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
OAD	orale Antidiabetika
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	transitorische ischämische Attacke
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Semaglutid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.10.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § ▪ 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Semaglutid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.10.2018 übermittelt.

Fragestellung

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

- **Monotherapie:** Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist.
- **Add-on-Kombinationstherapie:** In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Die Bewertung wird – der Unterteilung des Anwendungsgebiets des G-BA folgend – für 4 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Semaglutid

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
A	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist
C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
D	Kombination mit Insulin, mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^c oder Liraglutid^c)
<p>a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe die Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin [3] bzw. Liraglutid [4]). G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen.

Ergebnisse

Fragestellung A: Semaglutid-Monotherapie

Der pU identifiziert keine Studie für Fragestellung A. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid in der Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung B: Semaglutid plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin

Der pU identifiziert keine Studie für Fragestellung B. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid plus ein weiteres blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung C: Semaglutid plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin

Der pU identifiziert keine Studie für Fragestellung C. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung D: Semaglutid plus Insulin (mit oder ohne anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel)

Der pU identifiziert keine Studie für Fragestellung D. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid plus Insulin (mit oder ohne anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Semaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie in Tabelle 3 dargestellt bewertet:

Tabelle 3: Semaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^b oder ▪ Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist 	Zusatznutzen nicht belegt
C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^b oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^b oder ▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind 	Zusatznutzen nicht belegt
D	Kombination mit Insulin, mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^b oder Liraglutid ^b)	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe die Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin [3] bzw. Liraglutid [4]).
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Zusätzliche vom pU vorgelegte Endpunktstudie – Studie SUSTAIN 6

Der pU beschreibt in seinem Dossier die Studie SUSTAIN 6 für folgende von ihm definierte Fragestellung: Vergleich einer Behandlung mit Semaglutid zusätzlich zu einer Standardbehandlung vs. einer Standardbehandlung (plus Placebo) bei Patientinnen und Patienten mit

hohem kardiovaskulärem Risiko. Diese Fragestellung entspricht dem Design der Studie SUSTAIN 6.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko sind vom Anwendungsgebiet von Semaglutid und damit als Teilgruppe in allen oben genannten 4 Fragestellungen umfasst. Der Zusatznutzen ist auch für diese Teilpopulation gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Solche Auswertungen legt der pU nicht vor. Es ist allerdings aufgrund des Designs der Studie SUSTAIN 6 auch fraglich, ob fragestellungsbezogene Auswertungen der Studie SUSTAIN 6 sinnvoll interpretierbar wären.

Die Studie SUSTAIN 6 war aufgrund ihrer Durchführung zudem auch für den beabsichtigten Vergleich mit einer „Standardtherapie“ nicht geeignet. Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 zeigen, dass die antidiabetische Therapie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten völlig unzureichend war, und zwar insbesondere aus folgenden Gründen:

- Zu Studienbeginn sollte die Insulindosis bei Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert von $\leq 8,0$ % in allen Studienarmen um 20 % reduziert werden und während der ersten 12 Wochen nicht erhöht werden. Somit waren diese Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarmen – trotz gemäß Einschlusskriterien unzureichender Blutzuckerkontrolle – während der ersten 12 Wochen der Studie systematisch untertherapiert.
- Die blutzuckersenkende Behandlung war bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten inadäquat. Eine ausreichende Therapieeskalation – insbesondere im Placeboarm – ist trotz bestehenden Eskalationsbedarfs der Patientinnen und Patienten (HbA1c-Wert im Mittel zu Studienbeginn: 8,7 %) nicht erkennbar. Die vorhandenen Eskalationsmöglichkeiten wurden nicht ausgeschöpft, obwohl dies gemäß Prüfplan vorgesehen war.
- Der hohe Anteil hypertensiver Patientinnen und Patienten, deren systolischer Blutdruck über den Studienverlauf oberhalb des Schwellenwerts von 140 mmHg lag, legt den Schluss nahe, dass die medikamentösen Anpassungsmöglichkeiten zur Senkung des systolischen Blutdruckes nicht ausgeschöpft wurden. Konkrete Auswertungen dazu, bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten systolischen Wert eine Eskalation durch Dosissteigerung oder Gabe eines weiteren Wirkstoffs erfolgte, finden sich allerdings nicht.

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

2.2 Fragestellung

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

- **Monotherapie:** Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist.
- **Add-on-Kombinationstherapie:** In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Die Bewertung wird – der Unterteilung des Anwendungsgebiets des G-BA folgend – für 4 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Semaglutid

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
A	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist
C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
D	Kombination mit Insulin, mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^c oder Liraglutid^c)
<p>a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe die Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin [3] bzw. Liraglutid [4]). G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

In Bezug auf die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU für alle 4 Fragestellungen den Vorgaben des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Zusätzliche vom pU bearbeitete Fragestellung

Der pU bearbeitet in seinem Dossier eine zusätzliche Fragestellung: Semaglutid zusätzlich zu „Standard of Care“ bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

und hohem kardiovaskulärem Risiko im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo zusätzlich zu „Standard of Care“. Der pU präsentiert für diese Fragestellung die Studie SUSTAIN 6.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko sind vom Anwendungsgebiet von Semaglutid und damit als Teilgruppe in allen oben genannten 4 Fragestellungen umfasst. Der Zusatznutzen ist auch für diese Teilpopulation gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Solche Auswertungen legt der pU nicht vor. Die Studie SUSTAIN 6 war aufgrund ihrer Durchführung zudem auch für den beabsichtigten Vergleich mit einer „Standardtherapie“ nicht geeignet. Eine „Standardtherapie“ war definiert als Behandlung nach Maßgabe des Prüfarztes gemäß der lokalen Praxis bzw. lokaler Regeln bzw. gemäß der Standards of Medical Care in Diabetes [5]. Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 zeigen, dass die antidiabetische Therapie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten völlig unzureichend war.

Aufgrund der Größe und der untersuchten Endpunkte (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität) wird die Studie SUSTAIN 6 davon unabhängig in Anhang A beschrieben.

2.3 Fragestellung A: Semaglutid-Monotherapie

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Semaglutid (Stand zum 01.08.2018)
- bibliografische Recherche zu Semaglutid (letzte Suche am 01.08.2018)
- Suche in Studienregistern zu Semaglutid (letzte Suche am 01.08.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Semaglutid (letzte Suche am 09.11.2018)

Durch diese Überprüfung wurde keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert. Der pU identifiziert ebenfalls keine relevante Studie für einen Vergleich von Semaglutid in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A)

Für die Fragestellung A legt der pU keine Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid in der Monotherapie für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung A)

Da der pU keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Monotherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid nicht belegt. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.4 Fragestellung B: Semaglutid plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Semaglutid (Stand zum 01.08.2018)
- bibliografische Recherche zu Semaglutid (letzte Suche am 01.08.2018)
- Suche in Studienregistern zu Semaglutid (letzte Suche am 01.08.2018)
- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.08.2018)
- Suchen in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.08.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Semaglutid (letzte Suche am 09.11.2018)

Durch die Überprüfung der Suche wurde keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert. Da keine direkt vergleichende Studie vorliegt, führt der pU eine Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich durch. Die Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools zu Semaglutid für den indirekten Vergleich ergab, dass eine weitere Studie potenziell für einen indirekten Vergleich geeignet gewesen wäre (siehe Abschnitt 2.8.3.3).

Der pU identifiziert 3 potenziell für indirekte Vergleiche geeignete Studien mit Semaglutid:

- SUSTAIN 2 (Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin) [6,7]
- SUSTAIN 3 (Brückenkomparator Exenatid + Metformin) [8]
- SUSTAIN 7 (Brückenkomparator Dulaglutid + Metformin) [9]

Für die Vergleichstherapie identifiziert der pU nur für den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin 3 potenziell geeignete Studien: HARMONY 3 [10], Arechavaleta 2011 [11] sowie Nauck 2007 [12]. Diese vergleichen Glimepirid + Metformin mit Sitagliptin + Metformin (HARMONY 3, Arechavaleta 2011) bzw. Glipizid + Metformin mit Sitagliptin + Metformin (Nauck 2007). Alle 3 Studien wurden bereits in vorhergehenden Nutzenbewertungen zu Sitagliptin (siehe Aufträge A13-02 [13] und A16-44 [14]) vorgelegt und bewertet. Der pU beschreibt, dass die 3 Studien zwar prinzipiell den Einschlusskriterien für einen indirekten Vergleich entsprechen, sie jedoch nicht ausreichend ähnlich zur Studie SUSTAIN 2 sind. Er begründet dies mit Unterschieden bezüglich der Studienlänge sowie der mittleren Glykohämoglobin(HbA1c)-Werte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Daher sieht er von der Durchführung eines indirekten Vergleichs ab.

Die Einschätzung des pU ist sachgerecht. Maßgeblich dafür sind Unterschiede zwischen den Studien im HbA1c-Ausgangswert bzw. Unterschiede zwischen den Sitagliptin-Armen in den Verläufen der HbA1c-Werte während der Studien. Dies wird im Folgenden im Detail erläutert.

Mangelnde Ähnlichkeit der Studien HARMONY 3 und SUSTAIN 2

Trotz vergleichbarer HbA1c-Ausgangswerte (HARMONY 3: 8,1 %; SUSTAIN 2: 8,2 %) unterscheidet sich die durchschnittliche Senkung des HbA1c-Wertes in den Sitagliptin-Armen der beiden Studien deutlich. Zu Woche 12 betrug der Unterschied in der mittleren HbA1c-Senkung etwa 0,3 Prozentpunkte und nach 56 Wochen (SUSTAIN 2) bzw. 104 Wochen (HARMONY 3) etwa 0,5 Prozentpunkte. Da für die Studie HARMONY 3 keine Ergebnisse zu Woche 52 vorlagen, ist der Wert zu Woche 104 maßgeblich zur Einschätzung der Unterschiede zwischen den Studien.

Des Weiteren lag der Anteil an Therapieabbrechern im Sitagliptin-Arm der Studie SUSTAIN 2 bei ca. 8 %, während im Sitagliptin-Arm der HARMONY 3-Studie ca. 29 % der Patientinnen und Patienten die Therapie abbrachen.

Mangelnde Ähnlichkeit der Studien Arechavaleta 2011 / Nauck 2007 und SUSTAIN 2

Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche HbA1c-Wert in der Studienpopulation von Arechavaleta 2011 bei 7,5 %, während er in der Studie SUSTAIN 2 je nach Studienarm zwischen 8,0 % und 8,2 % lag. Somit betrug die Differenz etwa 0,6 Prozentpunkte.

Auch in der Studie Nauck 2007 weicht der durchschnittliche HbA1c-Wert zu Studienbeginn deutlich von jenem in der Studie SUSTAIN 2 ab: Der mittlere HbA1c-Wert der Patientinnen und Patienten in der Studie Nauck 2007 lag bei 7,7 % bzw. 7,6 % und fiel somit um etwa 0,4 Prozentpunkte geringer aus als in der Population der Studie SUSTAIN 2 (8,0 % bzw. 8,2 %).

Zusammenfassung

Insgesamt sind die vom pU identifizierten Studien HARMONY 3, Arechavaleta 2011 und Nauck 2007 wegen fehlender Ähnlichkeit mit der Studie SUSTAIN 2 jeweils nicht für die Durchführung eines indirekten Vergleichs geeignet. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B)

Für die Fragestellung B legt der pU keine relevanten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid plus ein weiteres blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung B)

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Semaglutid zusätzlich zu einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.5 Fragestellung C: Semaglutid plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Semaglutid (Stand zum 01.08.2018)
- bibliografische Recherche zu Semaglutid (letzte Suche am 01.08.2018)
- Suche in Studienregistern zu Semaglutid (letzte Suche am 01.08.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Semaglutid (letzte Suche am 09.11.2018)

Durch diese Überprüfung wurde keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert. Der pU identifiziert ebenfalls keine Studie für einen Vergleich von Semaglutid plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)

Für die Fragestellung C legt der pU keine Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung C)

Da keine Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Semaglutid plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.6 Fragestellung D: Semaglutid plus Insulin (mit oder ohne anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel)

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung D)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Semaglutid (Stand zum 01.08.2018)
- bibliografische Recherche zu Semaglutid (letzte Suche am 01.08.2018)
- Suche in Studienregistern zu Semaglutid (letzte Suche am 01.08.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Semaglutid (letzte Suche am 09.11.2018)

Durch diese Überprüfung wurde keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert.

Der pU identifiziert die Studie SUSTAIN 5, in der Semaglutid mit Placebo verglichen wird, jeweils als Add-on zu einer bestehenden Therapie mit Basalinsulin ± Metformin. Der pU zieht diese Studie jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Konkret sollte die Insulindosis nicht über die zu Studienbeginn bestehende Insulindosis erhöht werden (siehe Abschnitt 2.8.5). Diese Einschätzung des pU ist sachgerecht.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung D)

Für die Fragestellung D legt der pU keine relevanten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid plus Insulin (mit oder ohne anderes

blutzuckersenkendes Arzneimittel) für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung D)

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Semaglutid plus Insulin (mit oder ohne anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel). Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5: Semaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^b oder ▪ Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist 	Zusatznutzen nicht belegt
C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^b oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^b oder ▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind 	Zusatznutzen nicht belegt
D	Kombination mit Insulin, mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^b oder Liraglutid ^b)	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe die Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin [3] bzw. Liraglutid [4]).
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

Die Angaben des pU zu den Fragestellungen befinden sich in den Modulen 4 A bis 4 D jeweils in Abschnitt 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers.

Gemäß der Fachinformation kann Semaglutid sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (einschließlich Insulin) eingesetzt werden [15].

Der pU reicht zum Nachweis des Zusatznutzens ein Dossier mit Modulen A bis E ein und bearbeitet insgesamt 5 Fragestellungen. 4 der vom pU bearbeiteten Fragestellungen (Module A bis D) entsprechen den indikationsspezifischen Fragestellungen aus der Festlegung des G-BA gemäß Darstellung in Tabelle 4.

Diese 4 Fragestellungen decken das gesamte Anwendungsgebiet von Semaglutid ab und sind damit für die Nutzenbewertung relevant. Die Angaben im Dossier des pU zu den 4 Fragestellungen A bis D der Nutzenbewertung werden in diesen nachfolgenden Abschnitten kommentiert: 2.8.2 (Fragestellung A), 2.8.3 (Fragestellung B), 2.8.4 (Fragestellung C) und 2.8.5 (Fragestellung D).

Zusätzliche vom pU bearbeitete Fragestellung

Der pU bearbeitet in seinem Dossier eine zusätzliche Fragestellung: Semaglutid zusätzlich zu „Standard of Care“ bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo zusätzlich zu „Standard of Care“. Der pU präsentiert für diese Fragestellung die Studie SUSTAIN 6 [16-20].

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko sind vom Anwendungsgebiet von Semaglutid und damit als Teilgruppe in allen oben genannten 4 Fragestellungen umfasst. Der Zusatznutzen ist auch für diese Teilpopulation gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Solche Auswertungen legt der pU nicht vor. Aufgrund der Größe und der untersuchten Endpunkte (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität) wird die Studie SUSTAIN 6 davon unabhängig in Anhang A beschrieben.

2.8.2 Kommentar zu Fragestellung A: Semaglutid-Monotherapie

Bestehende Zulassung und Fragestellung

Die Fragestellung A bezieht sich auf die Anwendung von Semaglutid in der Monotherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation als ungeeignet erachtet wird [15].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Zusätzlich beschreibt er, dass der Sulfonylharnstoff Glipizid vom G-BA als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Glimepirid angesehen werde.

Studienpool und Zusatznutzen

Der pU identifiziert keine Studie zu Semaglutid in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Damit liegt keine relevante Studie zur Fragestellung A vor. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

2.8.3 Kommentar zu Fragestellung B: Semaglutid plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin

2.8.3.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

Der pU benennt Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) oder Metformin plus Empagliflozin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er folgt damit der Festlegung des G-BA. Zusätzlich beschreibt er, dass der Sulfonylharnstoff Glipizid vom G-BA als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Glimepirid angesehen werde.

Da der pU keine direkt vergleichende Studie identifiziert und von der Durchführung eines indirekten Vergleichs absieht (siehe Abschnitt 2.4.1), werden im Folgenden nur die wesentlichen Aspekte kommentiert.

2.8.3.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B)

Die Fragestellung des pU bezieht sich auf die Anwendung von Semaglutid bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin, wenn diese Therapie den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert [15]. Abweichend vom Vorgehen des pU erfolgt keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen: Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen sind eine Teilpopulation der Zulassungspopulation von Semaglutid und Teil der von Fragestellung B umfassten Patientenpopulation.

2.8.3.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Liste der Studien des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine relevanten Studien zu Semaglutid plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für Semaglutid gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Dort genannte Aspekte, die auch für den indirekten Vergleich auf Basis von RCTs relevant sind, werden im Folgenden nicht erneut kommentiert.

Der pU berücksichtigt bei seiner Recherche nur die Brückenkomparatoren Sitagliptin + Metformin, Exenatid + Metformin und Dulaglutid + Metformin. Die nachfolgende Kommentierung der bibliografischen Recherche und Suche in Studienregistern bezieht sich auf die vom pU gewählten Brückenkomparatoren. Ein vom pU nicht berücksichtigter potenzieller Brückenkomparator wird im Abschnitt Studienselektion kommentiert.

Studienliste des pU

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Liste der Studien des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU separate bibliografische Recherchen zu Sitagliptin, Exenatid und Dulaglutid, als Teile der von ihm gewählten Brückenkomparatoren, durchgeführt.

Die Recherchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU separate Suchen in Studienregistern zu Sitagliptin, Exenatid und Dulaglutid, als Teile der von ihm gewählten Brückenkomparatoren, durchgeführt.

Die Suchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Studienselektion

Durch die Überprüfung der Studienselektion wurde neben den vom pU im Dossier identifizierten Studien 1 weitere Studie (SUSTAIN 4 [21-23]) mit einem potenziellen Brückenkomparator identifiziert. In der Studie SUSTAIN 4 wurden Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die trotz Vorbehandlung mit Metformin (\pm Sulfonylharnstoff) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielten, entweder zusätzlich mit Semaglutid oder zusätzlich mit Insulin behandelt. Die Studiendauer betrug 30 Wochen [21-23]. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die zusätzlich zu Semaglutid bzw. Insulin nur Metformin erhielten, wäre über den Brückenkomparator Insulin plus Metformin für einen indirekten Vergleich potenziell geeignet. Der pU begründet den Ausschluss der Studie SUSTAIN 4 damit, dass eine Auswertung der Patientinnen und Patienten, die Semaglutid plus Metformin erhielten, nur mit Verletzung der Randomisierung der Studie möglich sei. Diese Einschätzung wird nicht geteilt: Da der Einschluss der Patientinnen und Patienten stratifiziert nach Vorbehandlung erfolgte, wäre eine Auswertung dieser Teilpopulation unter Beibehaltung der Randomisierung möglich gewesen. Somit ist die Studie prinzipiell für einen indirekten Vergleich geeignet. Der pU führt jedoch keine Informationsbeschaffung nach Studien mit dem Brückenkomparator Insulin plus Metformin durch.

Zusammenfassung

Die Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools zu Semaglutid für den indirekten Vergleich ergab, dass eine weitere Studie potenziell für einen indirekten Vergleich geeignet gewesen wäre und die Auswahl der Brückenkomparatoren somit unvollständig war.

Die Informationsbeschaffung des pU zu den von ihm gewählten Brückenkomparatoren ist geeignet die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der pU von der Durchführung eines indirekten Vergleichs aufgrund der mangelnden Ähnlichkeit der identifizierten Studien absieht.

2.8.3.4 Studienpool und Zusatznutzen

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende Studie zu Semaglutid in der Kombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Bei der Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert der pU für den Brückenkompator Sitagliptin + Metformin (Studie SUSTAIN 2) 3 potenziell relevante Studien (HARMONY 3, Arechavaleta 2011 sowie Nauck 2007). Von der Durchführung eines indirekten Vergleichs sieht der pU ab, da die 3 Studien jeweils keine ausreichende Ähnlichkeit mit der Studie SUSTAIN 2 zeigen (siehe Abschnitt 2.4.1). Da der pU keine direkt vergleichende Studie identifiziert und von der Durchführung eines indirekten Vergleichs absieht, liegen keine relevanten Daten zur Fragestellung B vor. Auf eine weitere Kommentierung wird verzichtet. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

2.8.4 Kommentar zu Fragestellung C: Semaglutid plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin

Bestehende Zulassung und Fragestellung

Die Fragestellung C bezieht sich auf die Anwendung von Semaglutid bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombinationstherapie mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn diese Therapie den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert [15]. Abweichend vom Vorgehen des pU erfolgt keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen: Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen sind eine Teilpopulation der Zulassungspopulation von Semaglutid und Teil der von Fragestellung C umfassten Patientenpopulation.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aus den vom G-BA vorgegebenen Alternativen wählt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin oder Humaninsulin allein, wenn Metformin unverträglich oder kontraindiziert ist. Er folgt damit der Festlegung des G-BA.

Studienpool und Zusatznutzen

Der pU identifiziert keine Studie zu Semaglutid in der Kombinationstherapie mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Damit liegt keine relevante Studie zur Fragestellung C vor. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

2.8.5 Kommentar zur Fragestellung D: Semaglutid plus Insulin (mit oder ohne anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel)

Bestehende Zulassung und Fragestellung

Die Fragestellung D bezieht sich auf die Anwendung von Semaglutid in Kombination mit Insulin, mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel, wenn dieses, zusammen

mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert [15]. Abweichend vom Vorgehen des pU erfolgt keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen: Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen sind eine Teilpopulation der Zulassungspopulation von Semaglutid und Teil der von Fragestellung D umfassten Patientenpopulation.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aus den vom G-BA vorgegebenen Alternativen wählt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. in Kombination mit Metformin) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er folgt damit der Festlegung des G-BA.

Studienpool und Zusatznutzen

Der pU identifiziert die potenziell relevante Studie SUSTAIN 5 zu Semaglutid in der Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel). In der Studie SUSTAIN 5 wird Semaglutid mit Placebo verglichen, jeweils als Add-on zu einer bestehenden Therapie mit Basalinsulin \pm Metformin. Eine unzureichende Blutzuckerkontrolle war Voraussetzung für den Einschluss in die Studie SUSTAIN 5, der durchschnittliche HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn bei ca. 8,4 %. Trotz festgestellten Eskalationsbedarfs sollte die Insulindosis jedoch nicht über die zu Studienbeginn bestehende Insulindosis erhöht werden, und auch ein Wechsel der Therapiestrategie, z. B. auf eine intensiviertere Insulintherapie, war nicht vorgesehen [24]. Somit wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt und die Studie SUSTAIN 5 ist für die Nutzenbewertung nicht relevant. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Dieser beschreibt die Studie, stellt aber keine Ergebnisse dar und zieht sie nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens heran. Damit liegt keine relevante Studie zur Fragestellung D vor. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A-E, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A-E (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar und plausibel dargestellt. Semaglutid wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist
- zusätzlich zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin zur Behandlung des Diabetes mellitus [15].

Die Zielpopulation wird weiter in 4 Fragestellungen aufgeteilt (siehe Abschnitt 2.2).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass es neuer Antidiabetika bedarf, die das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und mikrovaskuläre Komplikationen senken, eine adäquate glykämische Kontrolle ermöglichen, ohne dabei das Risiko für Hypoglykämien zu erhöhen und bei übergewichtigen Patientinnen und Patienten eine Gewichtsreduktion ermöglichen. Semaglutid soll den Bedarf abdecken und sei dabei auch für Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geeignet.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU erläutert, dass es nur eingeschränkt Daten zur Epidemiologie gibt. Er bezieht sich daher auf Angaben zur GKV-Zielpopulation aus Beschlüssen zu Antidiabetika des G-BA.

Der pU zieht den Beschluss vom G-BA zum Wirkstoff Dulaglutid heran [25]. In Tabelle 6 sind die Patientenzahlen je nach Fragestellung dargestellt. Bei den Fragestellungen B bis D macht der pU eine zusätzliche Einschränkung auf Patientinnen und Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko [26]. Er fügt jedoch eine Fragestellung E hinzu. Diese beinhalteten Patientinnen und Patienten aus den Fragestellungen B bis D mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergibt sich als Summe der Patientenzahlen der Fragestellungen.

Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU

Patientengruppe	GKV-Zielpopulation im Beschluss des G-BA zu Dulaglutid [25]	Zusätzliche Einschränkung durch pU [26]	GKV-Zielpopulation laut pU
Fragestellung A: Semaglutid-Monotherapie			
wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist	522 500	/	522 500
Fragestellung B: Semaglutid plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin			
Kombination mit Metformin	634 500		
Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	36 000		
Zwischensumme	670 500	Davon ohne hohes kardiovaskuläres Risiko (52 %)	348 660
Fragestellung C: Semaglutid plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin			
Dreifachkombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff	62 500	Davon ohne hohes kardiovaskuläres Risiko (52 %)	32 500
Fragestellung D: Semaglutid plus Insulin (mit oder ohne anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel)			
Kombination mit Insulin, mit oder ohne orales Antidiabetikum	450 000–650 000	Davon ohne hohes kardiovaskuläres Risiko (52 %)	234 000–338 000
		Fragestellung E (laut pU):	
		Fragestellungen B bis D Davon mit hohem kardiovaskulärem Risiko (48 %)	567 840–663 840
Gesamt	1 705 500–1 905 500	Gesamt	1 705 500–1 905 500
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel.

Die Aufteilung des pU deckt jedoch nicht das gesamte Anwendungsgebiet ab. Es handelt sich um eine Unterschätzung, wenn man berücksichtigt, dass es weitere 2-fach- und Mehrfachkombinationen von Semaglutid und blutzuckersenkenden Arzneimitteln möglich sind. Jedoch wird diese Unterschätzung als gering eingeschätzt.

Die Zulassung von Semaglutid [15] beinhaltet die Einschränkung, dass bei Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die Gabe von Semaglutid nicht empfohlen wird. Dies berücksichtigt der pU nicht, wobei es sich hier voraussichtlich um einen geringen Anteil handelt.

Bei den Fragestellungen B bis D weist der pU Patientinnen und Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko für jede Fragestellung aus. Er fügt jedoch eine 5. Fragestellung E hinzu. Diese beinhaltet Patientinnen und Patienten aus Fragestellung B bis D mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bleibt gleich (siehe Tabelle 6) und die Einschränkung führt zu keiner Konsequenz.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einem Anstieg der Prävalenz aus. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.7 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A-E, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A-E (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der G-BA bestimmt die zweckmäßigen Vergleichstherapien wie folgt:

- für Fragestellung A: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
- für Fragestellung B:
 - Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
 - Metformin + Empagliflozin oder
 - Metformin + Liraglutid (in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) oder
 - Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist
- für Fragestellung C:
 - Humaninsulin + Metformin oder
 - Humaninsulin + Empagliflozin (in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva,

- Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) oder
- Humaninsulin + Liraglutid (in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) oder
 - Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
- für Fragestellung D: die Optimierung des Humaninsulinregimes [ggf. + Metformin oder Empagliflozin (in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) oder Liraglutid (in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)]. Außerdem weist der G-BA daraufhin, dass im Rahmen einer intensivierten konventionellen Therapie (ICT) die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert gilt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Zulassung von Semaglutid und den Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie [15,27-32]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Therapie aus.

Der pU geht bei der konventionellen Therapie (CT) mit Humaninsulin von einer 2-mal täglichen Applikation aus. Zudem geht der pU bei Basalinsulin von einer 2-mal täglichen Behandlung und bei Bolusinsulin von einer 3-mal täglichen Behandlung aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch – ausgenommen von Humaninsulin – sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen. Der Verbrauch von Humaninsulin ist gewichtsabhängig. Der pU setzt 90 kg an, während Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zufolge das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77 kg liegt [33]. Gemäß der Fachinformation von Humaninsulin variiert der durchschnittliche Insulinbedarf an Humaninsulin zwischen 0,5 Internationalen Einheiten (I.E.)/kg/Tag und 1,0 I.E./kg/Tag [32]. Dabei verwendet der pU – ausgenommen für die intensivierte ICT – die Obergrenze (1,0 I.E./kg/Tag) für die Berechnung des Verbrauchs.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Semaglutid ist mit Stand vom 01.11.2018 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten der weiteren Arzneimittel entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2018. Für Metformin, Sulfonylharnstoff und Humaninsulin, die in eine Festbetragsgruppe eingeordnet wurden, berücksichtigt der pU den Herstellerrabatt nicht.

3.2.4 Kosten für GKV-zusätzlich notwendige Leistungen

Für die Anwendung des Wirkstoffs Humaninsulin setzt der pU zusätzlich notwendige GKV-Kosten für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln an. Die Kostenberechnung ist nachvollziehbar.

Für die Fragestellung D kürzt der pU die zusätzlich notwendigen GKV-Kosten für Basalinsulin raus, da sie für die zu bewertende Therapie als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gleicher Höhe anfallen. Dies ist plausibel.

Für die Anwendung von Liraglutid setzt er Kosten für Einmalnadeln an. Die Kostenberechnung ist nachvollziehbar.

Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation bei der Anwendung von Humaninsulin die Kosten für Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Fragestellung A

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Semaglutid sind plausibel. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind in der Größenordnung plausibel.

Fragestellung B

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zu bewertende Therapie sind in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind – ausgenommen von der CT – in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die CT sind überschätzt, da der Verbrauch von Humaninsulin zu hoch angesetzt ist.

Fragestellung C

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zu bewertende Therapie sind in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind überschätzt, da der Verbrauch von Humaninsulin zu hoch angesetzt ist.

Fragestellung D

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

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nennt Kontraindikationen gemäß der Zulassung von Semaglutid [15]. Weiterhin schätzt er, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sich aufgrund von Therapieabbrüchen verkleinert. Eine Quantifizierung dieser Angaben fehlt jedoch.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Semaglutid sind plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind – ausgenommen von den Kombinationstherapien mit Humaninsulin – in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapien mit Humaninsulin sind überschätzt, da der Verbrauch von Humaninsulin zu hoch angesetzt ist.

Zusätzlich gibt der pU zwar Kosten für die ICT jeweils in Kombination mit Empagliflozin und Liraglutid an, jedoch sind die Kombinationen nicht Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit werden sie nicht bewertet.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Semaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^b oder ▪ Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist 	Zusatznutzen nicht belegt
C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^b oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^b oder ▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind 	Zusatznutzen nicht belegt
D	Kombination mit Insulin, mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^b oder Liraglutid ^b)	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe die Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin [3] bzw. Liraglutid [4]).

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten ^a	Kommentar
Semaglutid	erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2	1 705 500–1 905 500	Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Fragestellung A			
Semaglutid	erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist	2157,70	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Sulfonylharnstoff	erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist	13,34 ^b –163,76 ^c	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Fragestellung B			
Semaglutid + 1 anderes OAD außer Insulin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn das mit einem anderen OAD unzureichend kontrolliert wird	2192,19–2261,18 ^d	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
		2171,04 ^e –2321,46 ^f	
Metformin + Sulfonylharnstoff		47,83 ^g –267,24 ^h	
Metformin + Empagliflozin		693,42–762,41	
Metformin + Liraglutid ^j		1405,02–2128,42	
Humaninsulin		1361,13–1498,91 ^k	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind überschätzt.
Fragestellung C			
Semaglutid + mindestens 2 anderen OAD außer Insulin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn das mit mindestens 2 anderen OAD unzureichend kontrolliert wird	2205,53 ^l –2424,94 ^m	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Humaninsulin + Metformin		1395,62–1602,39 ⁿ	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind überschätzt.
Humaninsulin + Empagliflozin ⁱ		2020,06–2157,84 ^o	
Humaninsulin + Liraglutid ^j		2731,66–3523,86 ^p	
Humaninsulin		1361,13–1498,91 ^k	
Fragestellung D			
Semaglutid + Insulin (mit oder ohne OAD)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn das mit Insulin (mit oder ohne OAD) unzureichend kontrolliert wird	3154,37–3223,36 ^q	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind überschätzt.
		3119,88 ^r	
Optimierung des Humaninsulinregimes [ggf. + Metformin oder Empagliflozin ⁱ oder Liraglutid ^j]		962,18 ^s	
996,67–1065,66 ⁿ			
1621,11 ^o			
2332,71–2987,13 ^p			
1560,60 ^t			

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

<p>a: Angabe des pU. b: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Glibenclamid. c: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Glimepirid. d: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Semaglutid und Metformin. e: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Semaglutid und Glibenclamid. f: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Semaglutid und Glimepirid. g: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Metformin und Glibenclamid. h: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Metformin und Glimepirid. i: In Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, in der EMPA-REG-Outcome-Studie operationalisiert als mindestens 1 der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinisch relevanter Durchblutungsstörung. j: In Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, in der LEADER-Studie operationalisiert als mindestens 1 der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz ($eGFR \leq 60$ ml/min/1,73 m²) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder III). k: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die CT. l: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Semaglutid und Metformin und Glibenclamid. m: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Semaglutid und Metformin und Glimepirid. n: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Basalinsulin und Metformin. o: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Basalinsulin und Empagliflozin. p: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Basalinsulin und Liraglutid. q: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Semaglutid und Basalinsulin und Metformin. r: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Semaglutid und Basalinsulin. s: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Basalinsulin. t: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die ICT. CT: konventionelle Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICT: intensivierte konventionelle Therapie; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>
--

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die nachfolgend beschriebenen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle im vorliegenden Dossier dargestellten Anwendungsgebiete.“

Anforderungen an die Diagnostik

Es bestehen laut Fachinformation keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik.

Dosierung, spezielle Populationen und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 0,25 mg Semaglutid 1-mal wöchentlich. Nach 4 Wochen sollte die Dosis auf 0,5 mg 1-mal wöchentlich erhöht werden. Nach mindestens 4 Wochen mit einer Dosis von 0,5 mg 1-mal wöchentlich kann die Dosis auf 1 mg 1-mal wöchentlich erhöht werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern.

0,25 mg Semaglutid ist keine Erhaltungsdosis. Höhere wöchentliche Dosen als 1 mg werden nicht empfohlen.

Wenn Ozempic® zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und/oder Thiazolidindion gegeben wird, kann die bestehende Dosis von Metformin und/oder Thiazolidindion unverändert beibehalten werden.

Wenn Ozempic® zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Sulfonylharnstoff oder Insulin gegeben wird, sollte eine Dosisreduktion von Sulfonylharnstoff oder Insulin erwogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken.

Eine Blutzuckerselbstkontrolle durch den Patienten ist zur Anpassung der Dosis von Ozempic® nicht erforderlich. Allerdings kann eine Blutzuckerselbstkontrolle zu Beginn einer Behandlung mit Ozempic® in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin notwendig werden, um zur Senkung des Risikos einer Hypoglykämie die Sulfonylharnstoff- oder die Insulindosis anzupassen.

Ausgelassene Dosis

Falls eine Dosis ausgelassen wird, sollte sie so bald wie möglich und innerhalb von 5 Tagen nach dem ursprünglichen Dosistermin verabreicht werden. Wenn mehr als 5 Tage vergangen sind, sollte die ausgelassene Dosis übersprungen werden und die nächste Dosis sollte am regulären, turnusgemäßen Tag verabreicht werden. In jedem Fall können Patienten anschließend ihr regelmäßiges 1-mal wöchentliches Dosierungsschema wiederaufnehmen.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Menschen nicht erforderlich. Bei Patienten ≥ 75 Jahre sind die therapeutischen Erfahrungen begrenzt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion sind begrenzt. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird Semaglutid nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sind begrenzt. Bei der Behandlung dieser Patienten mit Semaglutid ist Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Ozempic® soll 1-mal wöchentlich zu einem beliebigen Zeitpunkt zu oder unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden.

Ozempic® soll subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm injiziert werden. Die Injektionsstelle kann ohne Dosisanpassung geändert werden. Ozempic® darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Der Tag der wöchentlichen Anwendung kann bei Bedarf gewechselt werden, solange die Zeit zwischen zwei Dosen mindestens 3 Tage (> 72 Stunden) beträgt. Nach der Auswahl eines neuen Verabreichungstages ist die 1-mal wöchentliche Dosierung fortzusetzen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Dinatriumphosphat-Dihydrat, Propylenglykol, Phenol, Salzsäure (zur pH-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Semaglutid sollte nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Semaglutid ist kein Ersatz für Insulin.

Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz des NYHA-Stadiums IV, daher wird die Anwendung von Semaglutid bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berücksichtigt werden, da Übelkeit, Erbrechen und

Durchfall zu Dehydrierung führen können, die eine Verschlechterung der Nierenfunktion verursachen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Akute Pankreatitis

Akute Pankreatitis wurde unter der Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Semaglutid abzusetzen; wird diese bestätigt, ist die Behandlung mit Semaglutid nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten, die bereits einmal an Pankreatitis erkrankt waren, ist entsprechende Vorsicht geboten.

Hypoglykämie

Patienten, die mit Semaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin behandelt werden, können ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie haben. Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder der Insulindosis bei Beginn der Behandlung mit Semaglutid gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Diabetische Retinopathie

Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie, die mit Insulin und Semaglutid behandelt werden, wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Komplikationen der diabetischen Retinopathie beobachtet. Bei der Behandlung von Patienten mit diabetischer Retinopathie, die gleichzeitig Insulin erhalten, ist mit Semaglutid Vorsicht geboten. Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen und gemäß klinischer Leitlinien zu behandeln. Eine rasche Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ist mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie assoziiert worden, jedoch können andere Mechanismen nicht ausgeschlossen werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Semaglutid verzögert die Magenentleerung und beeinflusst möglicherweise die Resorptionsrate gleichzeitig oral angewandeter Arzneimittel. Semaglutid sollte bei Patienten unter oralen Arzneimitteln, die eine rasche gastrointestinale Resorption erfordern, mit Vorsicht angewendet werden.

Paracetamol

Semaglutid verzögert die Geschwindigkeit der Magenentleerung, was gemäß der Pharmakokinetik von Paracetamol mit einem standardisierten Mahlzeitentest festgestellt

wurde. Die $AUC_{0-60\text{min}}$ und C_{max} von Paracetamol waren nach der gleichzeitigen Gabe von 1 mg Semaglutid um 27 % bzw. 23 % vermindert. Die Gesamtexposition von Paracetamol ($AUC_{0-5\text{h}}$) blieb unverändert. Es ist keine Dosisanpassung von Paracetamol erforderlich, wenn es gemeinsam mit Semaglutid angewendet wird.

Orale Kontrazeptiva

Eine verminderte Wirkung oraler Kontrazeptiva durch Semaglutid wird nicht erwartet, da Semaglutid die Gesamtexposition von Ethinylestradiol und Levonorgestrel nicht in klinisch relevantem Maße veränderte, wenn ein orales Kombinationsarzneimittel zur Kontrazeption (0,03 mg Ethinylestradiol/0,15 mg Levonorgestrel) gemeinsam mit Semaglutid angewendet wurde. Die Exposition von Ethinylestradiol wurde nicht beeinflusst; für die Exposition von Levonorgestrel im Steady State wurde ein Anstieg um 20 % beobachtet. Die C_{max} wurde für keinen der Wirkstoffe beeinflusst.

Atorvastatin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 40 mg Atorvastatin veränderte Semaglutid die Gesamtexposition von Atorvastatin nicht. Die C_{max} von Atorvastatin war um 38 % verringert. Dies wurde als nicht klinisch relevant eingestuft.

Digoxin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 0,5 mg Digoxin veränderte Semaglutid die Gesamtexposition oder die C_{max} von Digoxin nicht.

Metformin

Nach einer Dosierung von 500 mg Metformin 2-mal täglich über 3,5 Tage veränderte Semaglutid die Gesamtexposition oder die C_{max} von Metformin nicht.

Warfarin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 25 mg Warfarin veränderte Semaglutid die Gesamtexposition oder die C_{max} von R- und S-Warfarin nicht und die pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin, gemessen an der International Normalised Ratio (INR), wurden nicht in klinisch relevantem Maße beeinflusst. Dennoch wird bei Patienten, die mit Warfarin oder anderen Cumarin-Derivaten behandelt werden, zu Beginn der Behandlung mit Semaglutid eine häufige Überwachung der INR empfohlen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen, während der Behandlung mit Semaglutid eine Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Semaglutid bei Schwangeren vor. Daher darf Semaglutid während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, soll Semaglutid abgesetzt werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit sollte Semaglutid mindestens 2 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.

Stillzeit

Bei säugenden Ratten wurde Semaglutid in die Muttermilch ausgeschieden. Da ein Risiko für ein gestilltes Kind nicht ausgeschlossen werden kann, soll Semaglutid während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Semaglutid eine Auswirkung auf die menschliche Fertilität hat. Semaglutid beeinträchtigte die Fertilität männlicher Ratten nicht. Bei weiblichen Ratten wurde bei Dosen, die mit einem mütterlichen Gewichtsverlust einhergingen, eine Verlängerung des Östrus und eine geringe Abnahme der Anzahl der Ovulationen beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Semaglutid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Anwendung in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin sollten Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Hypoglykämievermeidung bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen.

Überdosierung

In klinischen Studien wurden Überdosierungen von bis zu 4 mg in einer einzelnen Dosis und bis zu 4 mg in einer Woche berichtet. Die am häufigste berichtete Nebenwirkung war Übelkeit. Alle Patienten erholten sich komplikationslos.

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel für eine Überdosierung mit Semaglutid. Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene unterstützende Behandlung entsprechend den klinischen Zeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten. Möglicherweise ist

angesichts der langen Halbwertszeit von Semaglutid von ca. einer Woche ein verlängerter Beobachtungs- und Behandlungszeitraum für diese Symptome notwendig.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-2128.
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2012. *Diabetes Care* 2012; 35(Suppl 1): S11-S63.
6. Ahren B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbol JD, Jacobsen SH et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(5): 341-354.
7. Novo Nordisk. SUSTAIN 2: vs. DPP-4 inhibitor; 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; study NN9535-3626; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2016.
8. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018; 41(2): 258-266.
9. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(4): 275-286.

10. GlaxoSmithKline. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicenter study to determine the efficacy and safety of albiglutide when used in combination with metformin compared with metformin plus sitagliptin, metformin plus glimepiride, and metformin plus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus: study GLP112753; clinical study report [online]. 18.09.2012 [Zugriff: 15.01.2019]. URL: <https://filehosting-v2.pharmacm.com/api/Attachment/Download?tenantId=80217381&parentIdentifier=112753&attachmentIdentifier=647e0abf-9712-4d55-a0c1-d562b7492106&fileName=gsk-112753-clinical-study-report2-redact.pdf&versionIdentifier=>
11. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(2): 160-168.
12. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(2): 194-205.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-02 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 05.07.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 175). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-44 [online]. 30.09.2016 [Zugriff: 22.11.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 444). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-44_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
15. European Medicines Agency. Ozempic 0,25 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 31.07.2018 [Zugriff: 17.12.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_de.pdf.
16. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-1844.
17. Novo Nordisk. 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; study NN9535-3744; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2016.

18. Novo Nordisk. 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; study NN9535-3744; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
19. Novo Nordisk. 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; study NN9535-3744; clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 2016.
20. Novo Nordisk. 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; study NN9535-3744; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2016.
21. Novo Nordisk. 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; study NN9535-3625; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2016.
22. Novo Nordisk. 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; study NN9535-3625; clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 2016.
23. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletic M, Rose L, Axelsen M et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulphonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(5): 355-366.
24. Novo Nordisk. SUSTAIN 5: add on to basal insulin; 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; study NN9535-3627; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2016.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dulaglutid [online]. 16.07.2015 [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_BAnz.pdf.
26. Xcenda. Analyse der Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen und entsprechenden Risikofaktoren bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus anhand von GKV-Routinedaten. 2018.
27. Boehringer Ingelheim, Lilly. Jardiance Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

28. Merck. Glucophag 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
29. Novo Nordisk. Victoza 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
30. Ratiopharm. Glib-ratiopharm S Tabletten: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 25.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
31. Sanofi. Amaryl: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
32. Lilly. Humininsulin: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 20.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
33. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 24.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
34. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2013. Diabetes Care 2013; 36(Suppl 1): S11-S66.
35. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012; 55(6): 1577-1596.
36. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes; Langfassung; Version 4 [online]. 11.2014 [Zugriff: 02.01.2019]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.
37. American Diabetes Association. 6. glycemic targets: standards of medical care in diabetes; 2018. Diabetes Care 2018; 41(Suppl 1): S55-S64.
38. Lawrence RD. Renal threshold for glucose: normal and in diabetics. Br Med J 1940; 1(4140): 766-768.
39. American Diabetes Association. 9. cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes; 2018. Diabetes Care 2018; 41(Suppl 1): S86-S104.
40. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ 2012; 344: d7771.

41. Franek E, Rutten GEHM, Orsted DD, Baeres FMM, Mota M, Jacob S et al. Leader 8: type 2 diabetes patients; a comparison of baseline characteristics of eastern and western European participants with established cardiovascular disease in the LEADER trial. *J Diabetes Metab* 2016; 7(2): 1000646.
42. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Kommentar zur zusätzlichen Fragestellung des pU und zur Studie SUSTAIN 6

A.1 – Fragestellung des pU

In Modul 4 E seines Dossiers beschreibt der pU die Studie SUSTAIN 6 [16-20]. Er definiert dafür folgende Fragestellung: Vergleich einer Behandlung mit Semaglutid zusätzlich zu „Standard of Care“ vs. „Standard of Care“ (plus Placebo) bei Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko. Zu dieser Fragestellung identifiziert der pU erwartungsgemäß keine weiteren Studien, da sie den Einschlusskriterien und dem (geplanten) Design der Studie SUSTAIN 6 entspricht. Der pU leitet einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Fragestellung ab.

Auf Basis der im Dossier vorliegenden Informationen ist die Studie SUSTAIN 6 weder für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, noch für einen Vergleich mit einer „Standardtherapie“ geeignet.

- Ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie war nicht möglich, weil der pU hierzu zum einen keine Auswertungen vorgelegt hat. Zum anderen erscheint es fraglich, dass solche Auswertungen überhaupt sinnvoll interpretierbar wären, denn in der Studie SUSTAIN 6 folgte die Behandlung in der Vergleichsgruppe nicht einem festgelegten Algorithmus. Beispielsweise gab es keine Vorgaben, dass Patientinnen und Patienten, bei denen die Kombinationstherapie aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (ohne Insulin) unzureichend war, regelhaft auf die zweckmäßige Vergleichstherapie (Human-)Insulin, ggf. plus Metformin, umgestellt werden sollten. Im Dossier bewertet der pU die Studie SUSTAIN 6 überdies selbst nicht im Kontext der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Er versucht auch nicht, Teilpopulationen für die jeweiligen Fragestellungen zu operationalisieren, sondern stellt ausschließlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation dar.
- Die Studie SUSTAIN 6 war aufgrund ihrer Durchführung auch für den beabsichtigten Vergleich mit einer „Standardtherapie“ nicht geeignet. Eine „Standardtherapie“ war definiert als Behandlung nach Maßgabe des Prüfarztes gemäß der lokalen Praxis bzw. lokaler Regeln bzw. gemäß der Standards of Medical Care in Diabetes [5]. Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 zeigen aber, dass die antidiabetische Therapie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten völlig unzureichend war.

Das Design der Studie SUSTAIN 6 sowie die Basischarakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten werden im Folgenden dargestellt (siehe Anhang A.2). Zudem werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie SUSTAIN 6 beschrieben (siehe Anhang A.3).

A.2 – Beschreibung der Studie SUSTAIN 6

Das Design der Studie SUSTAIN 6 ist in Tabelle 10 und Tabelle 11 beschrieben.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studie SUSTAIN 6

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SUSTAIN 6	RCT, doppelblind, parallel	Therapienaive oder vorbehandelte ^b Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle ^c mit hohem kardiovaskulären Risiko: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 50 Jahre mit mind. 1 kardiovaskulären Erkrankung^d oder ▪ ≥ 60 Jahre mit mind. 1 Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen^e 	Jeweils zusätzlich zur antidiabetischen Begleitmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Semaglutid 0,5 mg (N = 826) ▪ Semaglutid 1,0 mg (N = 822) ▪ Placebo 0,5 mg (N = 824) ▪ Placebo 1,0 mg (N = 825) 	Screening: 2 Wochen Behandlung: mindestens 104 Wochen ^f Nachbeobachtung: 5 Wochen	229 Zentren in Algerien, Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Israel, Italien, Kanada, Malaysia, Mexiko, Polen, Russland, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 02/2013–03/2016	primär: MACE sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studie SUSTAIN 6 (Fortsetzung)

<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 E.</p> <p>b: Behandlung mit 1 oder 2 oralen Antidiabetika (OAD) oder mit Basalinsulin (NPH-Humaninsulin oder lang wirksame Analoga) oder mit Mischinsulin (allein oder in Kombination mit ein oder 2 OAD)</p> <p>c: HbA1c \geq 7,0 % zu Studienbeginn</p> <p>d: Mindestens eine der folgenden Bedingungen musste erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none">▫ vorheriger Myokardinfarkt;▫ vorheriger Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke;▫ vorherige Revaskularisation von Koronararterie, Carotis oder peripheren Arterien;▫ > 50 %-ige Stenose (bestätigt durch Angiografie oder Bildgebung von Koronararterie, Carotis oder Arterien der unteren Extremitäten);▫ symptomatische koronare Herzkrankheit (belegt durch z. B. positiven Belastungstest oder kardiale Bildgebung oder instabile Angina mit EKG-Veränderungen);▫ asymptotische kardiale Ischämie (belegt durch radiologische Bildgebung oder Belastungstest oder Belastungsechokardiografie oder kardiale Bildgebung);▫ chronische Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse II bis III);▫ chronische Niereninsuffizienz (belegt durch geschätzte glomeruläre Filtrationsrate $<$ 60 mL/min/1,73m² pro MDRD) <p>e: Mindestens eine der folgenden Bedingungen musste erfüllt sein: persistierende Mikroalbuminurie (30–299 mg/g) oder Proteinurie, Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie (bestätigt durch EKG oder Bildgebung), linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion (bestätigt durch Bildgebung), oder Knöchel-Arm-Index $<$ 0,9.</p> <p>f: Studienende ursprünglich nach 122 MACE-Ereignissen geplant. Da diese Ereignisanzahl früher erreicht wurde, verblieben alle Patientinnen und Patienten für 109 Wochen (104 Wochen Behandlung + 5 Wochen Follow-up) in der Studie.</p> <p>EKG: Elektrokardiogramm; HbA1c: Glykohämoglobin; MACE: Major adverse cardiovascular Events; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NPH: neutrales Protamin Hagedorn; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in der Studie SUSTAIN 6

Studie	Intervention 1	Intervention 2	Vergleich 1	Vergleich 2
SUSTAIN 6	Semaglutid 1-mal wöchentlich subkutan ▪ 0,25 mg (Woche 1 bis 4) ▪ 0,5 mg (ab Woche 5) + antidiabetische Therapie	Semaglutid 1-mal wöchentlich subkutan ▪ 0,25 mg (Woche 1 bis 4) ▪ 0,5 mg (Woche 5 bis 8) ▪ 1,0 mg (ab Woche 9) + antidiabetische Therapie	Placebo 1-mal wöchentlich subkutan ▪ 0,25 mg (Woche 1 bis 4) ▪ 0,5 mg (ab Woche 5) + antidiabetische Therapie	Placebo 1-mal wöchentlich subkutan ▪ 0,25 mg (Woche 1 bis 4) ▪ 0,5 mg (Woche 5 bis 8) ▪ 1,0 mg (ab Woche 9) + antidiabetische Therapie
Dosisanpassung von Semaglutid oder Placebo nicht erlaubt				
Vorbehandlung:				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine oder Behandlung mit 1 oder 2 OAD oder mit Basalinsulin (NPH-Humaninsulin oder lang wirksame Analoga) oder mit Mischinsulin (allein oder in Kombination mit 1 oder 2 OAD) ▪ nicht erlaubt war die Behandlung mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ GLP-1-Rezeptoragonisten (Exenatid, Liraglutid oder andere) oder Pramlintid innerhalb von 90 Tagen vor Studienbeginn ▫ DPP-4-Inhibitoren innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn ▫ anderem Insulin als Basal- oder Mischinsulin innerhalb von 90 Tagen vor Studienbeginn (außer kurzzeitigem Gebrauch in Verbindung mit interkurrenter Erkrankung) 				
Begleitbehandlung:				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die antidiabetische Begleitmedikation durfte nach Ermessen des Prüfarztes angepasst werden, um die glykämischen Zielwerte einzuhalten. ▪ Antidiabetika (GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und Pramlintid sollten vermieden werden) durften zur Begleittherapie hinzugefügt werden, falls dies als notwendig angesehen wurde, um Zielwerte (wie in den Standards of Medical Care in Diabetes [5] spezifiziert oder gemäß der lokalen klinischen Praxis) zu erreichen. ▪ Für mit Insulin behandelte Patientinnen und Patienten in allen Studienarmen galt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bei HbA1c > 8,0 % zu Studienbeginn, war eine Dosisreduktion des Insulins erlaubt, falls eine Zunahme an Hypoglykämien beobachtet wurde. ▫ Bei HbA1c ≤ 8,0 % zu Studienbeginn, sollte die Insulindosis bei Start der Studienmedikation um 20 % reduziert werden. ▫ Während der Eskalationsphase der Studienmedikation in den ersten 12 Wochen nach Randomisierung konnte die Insulindosis angepasst^a werden. Eine Erhöhung der Insulindosis während der ersten 12 Wochen sollte jedoch vermieden werden, bis zum Erreichen einer gleichbleibenden Semaglutid-Konzentration (außer eine erhöhte Insulindosis war nötig, um eine akute Hyperglykämie zu kontrollieren oder um akute Diabeteskomplikationen zu vermeiden). ▫ Die Anpassung der Insulindosis, die Häufigkeit der Injektionen von Mischinsulin und die Aufteilung der reduzierten täglichen Dosis (z. B. morgendliche vs. abendliche Dosis) sollte nach Ermessen des Prüfarztes erfolgen. 				
a: basierend auf 3 aufeinanderfolgenden, selbst gemessenen Nüchternplasmaglukosewerten sowie der gesamten täglichen Insulindosis; bevorzugt gemessen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor jedem wöchentlichen Telefonkontakt / Arztbesuch				
DPP-IV: Dipeptidylpeptidase-IV; GLP 1: Glucagon-like Peptide 1; HbA1c: Glykohämoglobin; NPH: neutrales Protamin Hagedorn; OAD: orale Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus				

Studiendesign Studie SUSTAIN 6

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. Die Studie wurde multizentrisch in Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien sowie in den Ländern Algerien, Australien, Israel und Türkei durchgeführt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$ und hohem kardiovaskulärem Risiko. Ein hohes kardiovaskuläres Risiko lag vor, falls eine kardiovaskuläre Erkrankung bestand und der Patient oder die Patientin mindestens 50 Jahre alt war (siehe Tabelle 10). Bei einem Alter über 60 Jahre reichte es, wenn ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen vorlag (siehe Tabelle 10). Sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patientinnen und Patienten wurden eingeschlossen. Die antidiabetische Therapie zu Studienbeginn konnte 1 oder 2 orale Antidiabetika (OAD) umfassen. Auch eine Insulingabe (Basalinsulin oder Mischinsulin) – entweder allein oder in Kombination mit 1 oder 2 OAD – war als Vorbehandlung zulässig. Nicht erlaubt war die Gabe von GLP-1-Rezeptoragonisten oder Pramlintid jeweils 90 Tage vor dem Screening oder DPP-4-Inhibitoren innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening.

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

Gemäß Studienprotokoll sollte die Insulindosis bei einem HbA1c-Wert $\leq 8,0\%$ zu Studienbeginn um 20 % reduziert werden. Lag der HbA1C-Wert über 8,0 %, war eine Dosisreduktion des Insulins erlaubt, falls eine Zunahme an Hypoglykämien beobachtet wurde.

Die sonstige antidiabetische Begleitmedikation durfte nach Ermessen des Prüfarztes angepasst werden, um die glykämischen Zielwerte einzuhalten. Antidiabetika (GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und Pramlintid sollten vermieden werden) durften zur Begleittherapie hinzugefügt werden, falls dies als notwendig angesehen wurde, um Zielwerte (wie in den Standards of Medical Care in Diabetes [5] spezifiziert oder gemäß der lokalen klinischen Praxis) zu erreichen. Nach Randomisierung des ersten Studienteilnehmers im Februar 2013 wurden im Laufe der Studie verschiedene Maßnahmen ergriffen, um eine optimale glykämische Kontrolle bei allen Patientinnen und Patienten sicherzustellen. Beispielsweise wurde im Juni 2013 ein Newsletter an alle Studienzentren versendet, in dem ein glykämischer Zielwert von 7,0 % – unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse – spezifiziert war (erneute Zusendung des Newsletters im Dezember 2014), bzw. in dem auf die Therapieempfehlungen gemäß der ADA [34] und der EASD [35] verwiesen wurde. Falls der HbA1c-Wert nach 3 Monaten immer noch über 7,0 % lag, sollte eine Intensivierung der Therapie erfolgen [16].

Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt Major adverse cardiovascular Events (MACE), operationalisiert über die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall. Die Studiendauer war sowohl ereignis- als auch zeitgesteuert geplant: Das Studienende war für den Zeitpunkt vorgesehen, wenn mindestens 122 Patientinnen und Patienten den primären kombinierten Endpunkt MACE erreicht hatten sowie mindestens 104 Wochen nach Einschluss des letzten Studienteilnehmers oder der letzten Studienteilnehmerin. Da diese Ereignisanzahl früher erreicht wurde, verblieben alle Patientinnen und Patienten für 109 Wochen (104 Wochen Behandlung + 5 Wochen Follow-up) in der Studie. Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen hatten, wurden bis zum Studienende weiterbeobachtet.

Die Studie war zum Nachweis der Nichtunterlegenheit gegenüber Placebo bezüglich des primären Endpunkts konzipiert. Eine gepoolte Analyse der Patientinnen und Patienten beider Interventionsarme im Vergleich zu den Patientinnen und Patienten der gepoolten Kontrollarme war a priori geplant.

Abbildung 1 zeigt zusammenfassend das Studiendesign der Studie SUSTAIN 6.

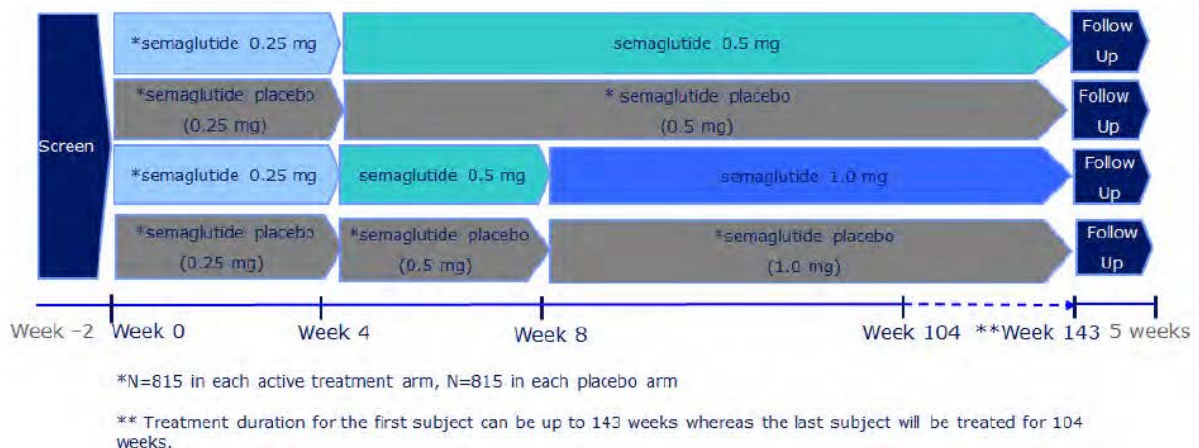


Abbildung 1: Studiendesign der Studie SUSTAIN 6

Charakteristika der Studienpopulation

Tabelle 12 zeigt die Charakteristika der in Studie SUSTAIN 6 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Tabelle 13 und Tabelle 14 beinhalten Informationen zu den bereits zu Studienbeginn bestehenden antidiabetischen bzw. kardiovaskulären Begleitbehandlungen der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie SUSTAIN 6

Studie Charakteristika Kategorie	Semaglutid gepoolt N^a = 1648	Placebo gepoolt N^a = 1649
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (7)	65 (8)
Geschlecht [w / m], %	39 / 61	40 / 60
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	1348 (84,0)	1352 (82,0)
schwarz oder afroamerikanisch	108 (6,6)	113 (6,9)
asiatisch	121 (7,3)	152 (9,2)
Ureinwohner Amerikas / Alaskas	3 (0,2)	7 (0,4)
Hawaiianer / Pazifische Insulaner	3 (0,2)	0 (0)
Andere	29 (1,8)	25 (1,5)
Ethnie		
hispanisch oder latino	256 (15,5)	254 (15,4)
nicht hispanisch / nicht latino	1392 (84,5)	1395 (84,6)
Region, n (%)		
Europa ^b	326 (19,8 ^c)	306 (18,6 ^c)
Nordamerika ^d	631 (38,3 ^c)	644 (39,1 ^c)
Asien ^e	102 (6,2 ^c)	124 (7,5 ^c)
Südamerika ^f	222 (13,5 ^c)	214 (13,0 ^c)
Andere ^g	367 (22,3 ^c)	361 (21,9 ^c)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%], MW (SD)	8,7 (1,5)	8,7 (1,5)
Diabetesdauer [Jahre], MW (SD)	14,2 (8,2)	13,6 (8,0)
FPG [mg/dl], MW (SD)	184,1 (67,1)	185,2 (65,7)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	32,8 (6,2)	32,8 (6,2)
Körpergewicht [kg], MW (SD)	92,3 (20,7)	91,9 (20,6)
Nierenfunktion eGFR ^h [ml/min], MW (SD)	75,9 (25,9)	76,4 (27,2)
Nierenfunktionsstörung ⁱ , n (%)		
normal	493 (29,9)	497 (30,1)
mild	686 (41,6)	682 (41,4)
moderat	423 (25,7)	409 (24,8)
schwer	41 (2,5)	54 (3,3)
Endstadium	5 (0,3)	7 (0,4)
Nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung, n (%)		
ja	1353 (82,1)	1382 (83,8)
nein	295 (17,9)	267 (16,2)
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn [mmHg], MW (SD)	136,0 (17,5)	135,3 (16,8)
Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn [mmHg], n (%)	77,0 (10,0)	77,1 (10,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie SUSTAIN 6 (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Semaglutid gepoolt N^a = 1648	Placebo gepoolt N^a = 1649
Therapieabbruch, n (%)	350 (21,2)	310 (18,8)
Studienabbruch, n (%)	25 (1,5) ^j	40 (2,4) ^j
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: Gemäß Einteilung des pU umfasst diese Region Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Italien, Polen, Spanien, und Vereinigtes Königreich. c: eigene Berechnung d: Gemäß Einteilung des pU umfasst diese Region Kanada und die USA. e: zusammengesetzt aus Malaysia, Taiwan und Thailand f: zusammengesetzt aus Argentinien, Brasilien und Mexiko g: zusammengesetzt aus Algerien, Australien, Israel, Russland und der Türkei h: berechnet mithilfe der MDRD-Formel i: Einteilung basierend auf der eGFR per MDRD; mild: eGFR > 60 ml/min/1,73 m²; moderat: eGFR ≥ 30 bis ≤ 60 ml/min/1,73 m²; schwer: eGFR < 30 ml/min/1,73 m² j: eigene Berechnung, aus Angaben zu Patientinnen und Patienten, die die Studie komplett durchlaufen haben BMI: Body-Mass-Index; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FPG: Nüchternplasmaglukose; HbA1c: Glykohämoglobin; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Tabelle 13: Antidiabetische Therapie zu Studienbeginn in der Studie SUSTAIN 6

Antidiabetische Therapie	Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%)	
	Semaglutid gepoolt N = 1648	Placebo gepoolt N = 1649
Patientinnen und Patienten ohne antidiabetische Therapie	23 (1,4)	29 (1,8)
Patientinnen und Patienten mit jeglicher antidiabetischer Therapie		
Insulin	956 (58,0)	957 (58,0)
Basalinsulin	515 (31,3)	531 (32,2)
Mischinsulin	441 (26,8)	426 (25,8)
Antidiabetika außer Insulin ^a	1379 (83,7)	1397 (84,7)
Metformin	1211 (73,5)	1203 (73,0)
Sulfonylharnstoff	698 (42,4)	712 (43,2)
Glinide / SGLT-2-Inhibitoren	49 (3,0)	43 (2,6)
Thiazolidindione	35 (2,1)	41 (2,5)
Alpha-Glukosidasehemmer	16 (1,0)	26 (1,6)
Patientinnen und Patienten mit einer antidiabetischen Therapie		
nur Insulin	k. A.	k. A.
nur Sulfonylharnstoff	59 (3,6)	64 (3,9)
Patientinnen und Patienten mit mindestens einer antidiabetischen Therapie		
Sulfonylharnstoff mit oder ohne andere Antidiabetika (ohne Insulin)	450 (27,3)	435 (26,4)
Insulin mit oder ohne andere Antidiabetika (ohne Sulfonylharnstoff)	708 (43,0)	680 (41,2)
Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 antidiabetischen Therapien		
Sulfonylharnstoff und Insulin mit oder ohne andere Antidiabetika	248 (15,0)	277 (16,8)
a: Diese Angaben sind ausschließlich im Modul 4E des Dossiers verfügbar und werden nicht im Studienbericht dargestellt.		
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der jeweiligen Therapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SGLT 2: Sodium-Dependent Glucose Transporter 2		

Tabelle 14: Kardiovaskuläre Therapie zu Studienbeginn in der Studie SUSTAIN 6

Kardiovaskuläre Therapie	Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%)	
	Semaglutid gepoolt N = 1648	Placebo gepoolt N = 1649
Jegliche kardiovaskuläre Medikation ^a	1615 (98,0)	1619 (98,2)
Antihypertensive Therapie	1553 (94,2)	1529 (92,7)
Betablocker	934 (56,7)	960 (58,2)
Calciumkanalblocker	519 (31,5)	536 (32,5)
ACE-Hemmer	829 (50,3)	813 (49,3)
AT ₁ -Antagonisten	548 (33,3)	563 (34,1)
andere	123 (7,5)	135 (8,2)
Diuretika	624 (37,9)	636 (38,6)
Lipidsenkende Medikamente	1263 (76,6)	1258 (76,3)
Statine	1199 (72,8)	1200 (72,8)
Ezetimib	63 (3,8)	66 (4,0)
andere	189 (11,5)	168 (10,2)
Antithrombotische Medikamente	1252 (76,0)	1262 (76,5)
Aspirin	1051 (63,8)	1057 (64,1)
ADP-Rezeptorantagonisten (außer Aspirin)	339 (20,6)	357 (21,6)
Vitamin-K-Antagonisten	88 (5,3)	76 (4,6)
a: Diese Angaben sind ausschließlich im Modul 4E des Dossiers verfügbar und werden nicht im Studienbericht dargestellt.		
ACE: Angiotensin Converting Enzyme; ADP: Adenosindiphosphat; AT ₁ : Angiotensin-Rezeptor-Subtyp 1; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der jeweiligen Therapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten		

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren durchschnittlich 65 Jahre alt. Mit einem Anteil von ca. 60 % wurden überwiegend männliche Patienten eingeschlossen. Lediglich etwa 19 % aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind der Region Europa zuzuordnen. Der durchschnittliche HbA1c-Wert zu Studienbeginn lag bei 8,7 % und die durchschnittliche Diabetesdauer betrug etwa 14 Jahre. Etwa 83 % aller Patientinnen und Patienten hatten zu Studienbeginn eine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung.

Eine antidiabetische Therapie mit Insulin (ggf. in Kombination mit OAD) erhielten zu Studienbeginn ca. 58 % der Patientinnen und Patienten. Etwa 84 % der Patientinnen und Patienten erhielten zu Studienbeginn jegliche Antidiabetika außer Insulin. Etwa 73 % der eingeschlossenen Studienteilnehmer wurden mit Metformin behandelt und mehr als 40 % mit Sulfonylharnstoff (etwa 27 % aller Patientinnen und Patienten erhielten Sulfonylharnstoff ohne Insulin). Weniger als 2 % der Patientinnen und Patienten waren therapienaiv.

Der durchschnittliche systolische Blutdruck zu Studienbeginn lag bei etwa 136 mmHg. Dementsprechend erhielten fast alle Patientinnen und Patienten (etwa 98 %) zu Studienbeginn mindestens eine kardiovaskuläre Begleitbehandlung. Etwa 93 % nahmen Antihypertensiva und jeweils etwa 76 % der eingeschlossenen Studienteilnehmer erhielten lipidsenkende Medikamente oder antithrombotische Medikamente.

„Standardtherapie“ in der Studie SUSTAIN 6 nicht gewährleistet

Obwohl bei den Patientinnen und Patienten der Studie SUSTAIN 6 gemäß Einschlusskriterien eine unzureichende Blutzuckerkontrolle vorlag, eine Standardtherapie gemäß der lokalen Praxis bzw. lokaler Regeln bzw. gemäß Standards of Medical Care in Diabetes [5] vorgesehen war und deren Umsetzung durch konkrete Zielvorgaben und Erinnerungsschreiben unterstützt wurde, wurde das Ziel einer angemessenen blutzuckersenkenden Therapie in der Kontrollgruppe nicht erreicht. Dies wird nachfolgend im Detail begründet.

Untertherapierung Kontrollgruppe

Zu Studienbeginn sollte die Insulindosis bei Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert von $\leq 8,0$ % in allen Studienarmen um 20 % reduziert werden und während der ersten 12 Wochen nicht erhöht werden. Somit waren diese Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarmen – trotz gemäß Einschlusskriterien unzureichender Blutzuckerkontrolle – während der ersten 12 Wochen der Studie systematisch untertherapiert.

Vorgaben aus dem Studienprotokoll zur Optimierung der antidiabetischen Therapie nicht umgesetzt

Gemäß Angaben in der Publikation zur Studie waren die Studienärzte angehalten, einen (patientenindividuellen) HbA1c-Wert von 7,0 % anzustreben, bzw. die Therapie entsprechend der Empfehlungen von ADA [34] und der EASD [35] anzupassen [16].

Zur Erreichung der HbA1c-Zielwerte konnte die Therapie im Studienverlauf jederzeit adjustiert werden (auch unter Hinzunahme von zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimitteln). Lediglich für die Insulindosis galten während der ersten 12 Wochen die oben beschriebenen Einschränkungen.

Aus den Angaben zum HbA1c-Verlauf sowie zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Nüchternplasmaglukose (FPG) über 180 mg/dl lässt sich jedoch ableiten, dass die Vorgaben des Studienprotokolls zur Anpassung der antidiabetischen Therapie in der Studie – insbesondere in den Vergleichsarmen – im Studienverlauf nicht umgesetzt wurden. Dies wird gestützt durch die Angaben zur Eskalation der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf. Beides wird nachfolgend im Detail beschrieben.

Blutzucker im Studienverlauf

Abbildung 2 zeigt die HbA1c-Werte im Studienverlauf.

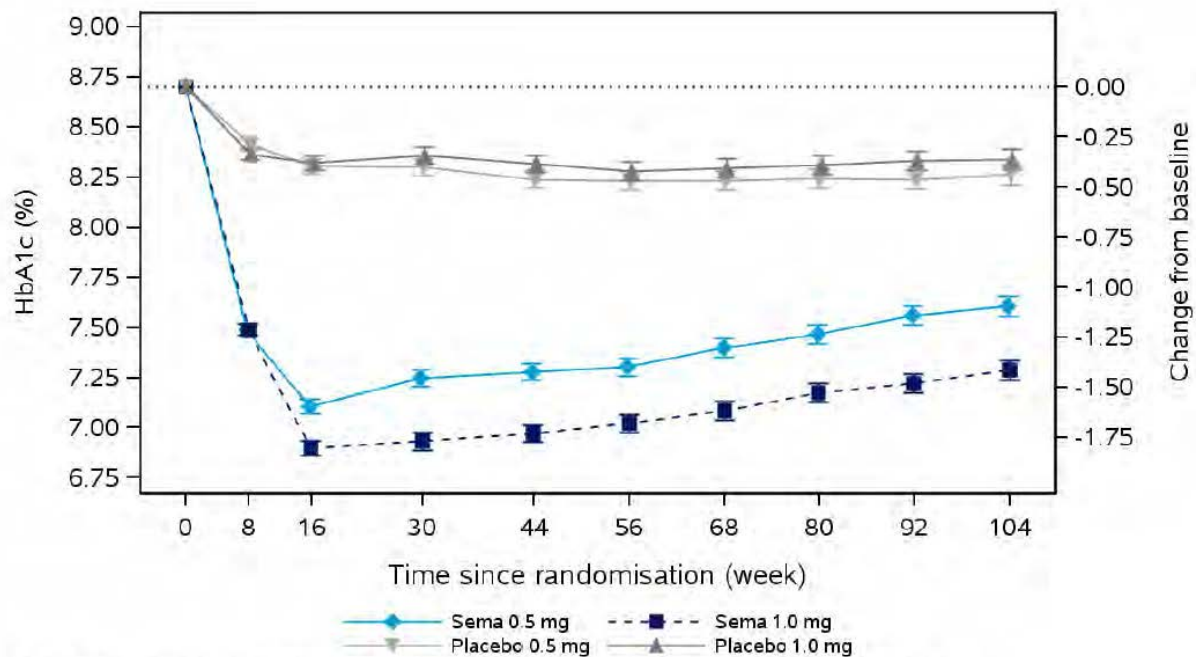


Abbildung 2: HbA1c-Wert-Veränderung im Studienverlauf in der Studie SUSTAIN 6

Die unzureichende Umsetzung der Studienvorgaben zur Therapieeskalation – insbesondere in den Vergleichsarmen – zeigt sich zum einen durch die absolute HbA1c-Wertsenkung und zum anderen durch den Vergleich der HbA1c-Wertverläufe der Studienarme.

Der in der Publikation Marso 2018 formulierte HbA1c-Zielwert von 7 % wurde (im Mittel) lediglich im höher dosierten Semaglutid-Arm zwischen Woche 16 und 44 erreicht, in den Vergleichsarmen lag der Mittelwert durchweg im Bereich von circa 8 % oder höher. Dies weist auf eine mangelhafte Behandlungsqualität bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten hin. Zwar handelte es sich bei der Vorgabe des HbA1c-Zielwerts in der Studie SUSTAIN 6 um einen individuell anzustrebenden Zielwert; das heißt, es ist möglich, dass die Prüfarzte für einzelne Patientinnen und Patienten medizinisch begründet von diesem Zielwert abgewichen sind und einen Zielwert oberhalb von 7 % als geeigneter für die Patientinnen und Patienten angesehen haben. Diese begründeten Einzelfälle können jedoch keine Erklärung dafür sein, dass der Mittelwert im Vergleichsarm durchweg so weit von der Zielvorgabe entfernt war und im Vergleichsarm durchweg deutlich oberhalb von 8,0 % lag.

Aufgrund identischer Zielwertvorgaben und Eskalationsmöglichkeiten (exklusive der eigentlichen Studienmedikation) in beiden Behandlungsgruppen wäre zudem eine vergleichbare Senkung des HbA1c-Werts zu erwarten gewesen, und diese sollte von den Studienärzten gemäß Prüfplan auch angestrebt werden. Die Blutzuckersenkung war jedoch im Gegenteil in den Vergleichsgruppen zu jedem Zeitpunkt der Studie deutlich geringer als in den Semaglutid-Gruppen (siehe Abbildung 2). Zeitweise betrug der Unterschied im HbA1c-Wert mehr als 1 Prozentpunkt.

Die Gründe für die geringere Senkung der HbA1c-Werte in den Vergleichsgruppen gegenüber den Semaglutid-Armen sind nicht ersichtlich. Erklärbar wäre dieser Unterschied beispielsweise, wenn die Eskalationsmöglichkeiten zu 100 % ausgeschöpft worden wären, und eine Blutzuckersenkung unter (im Mittel) ca. 8,25 % HbA1c nicht mehr möglich war. Dies war jedoch, wie weiter unten beschrieben, nicht der Fall.

Eine Betrachtung glykämischer Schwellenwerte zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten verdeutlicht die fehlende Umsetzung der Vorgaben zur Eskalation der antihyperglykämischen Therapie. Abbildung 3 und Abbildung 4 zeigen unter Annahme einer Normalverteilung jeweils die Anteile von Patientinnen und Patienten, welche nach 16 bzw. 52 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert von 130 mg/dl oder 180 mg/dl überschritten. Der Auswahl der Schwellenwerte zum Nüchternblutzucker von 130 mg/dl und 180 mg/dl liegt folgende Rationale zugrunde:

- Ein Nüchternblutzuckerwert von 130 mg/dl stellt die Obergrenze des in Leitlinien empfohlenen Korridors dar (nationale Versorgungsleitlinie der Bundesärztekammer [BÄK] [36], Leitlinie der American Diabetes Association [ADA] [37]). Spätestens bei Überschreiten eines Nüchternblutzucker-Wertes von 130 mg/dl soll die antidiabetische Medikation eskaliert werden.
- 180 mg/dl Nüchternblutzucker ist ein Wert im Bereich der Nierenschwelle, ab dessen Überschreitung mit osmotischer Diurese zu rechnen ist [38]. Diese sollte wegen zugehöriger Folgesymptome verhindert werden.

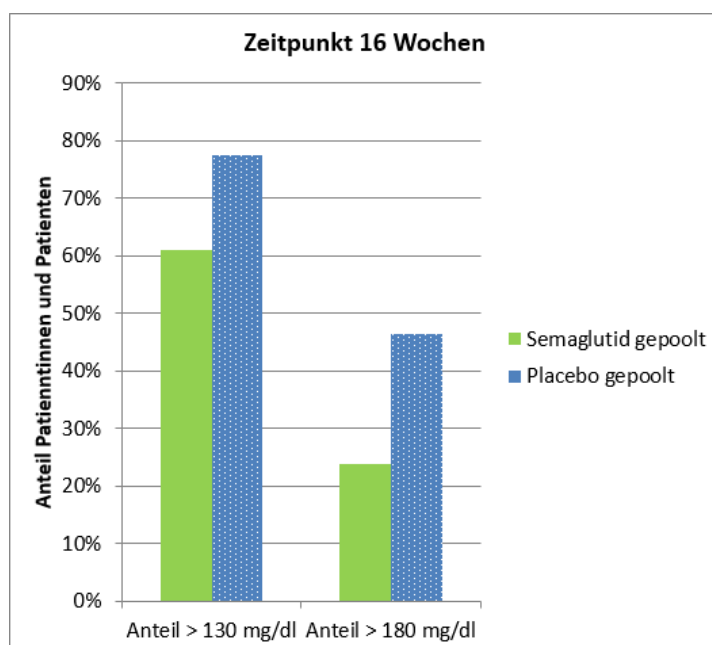


Abbildung 3: Anteile Patientinnen und Patienten in der Studie SUSTAIN 6, die nach 12 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert überschritten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung)

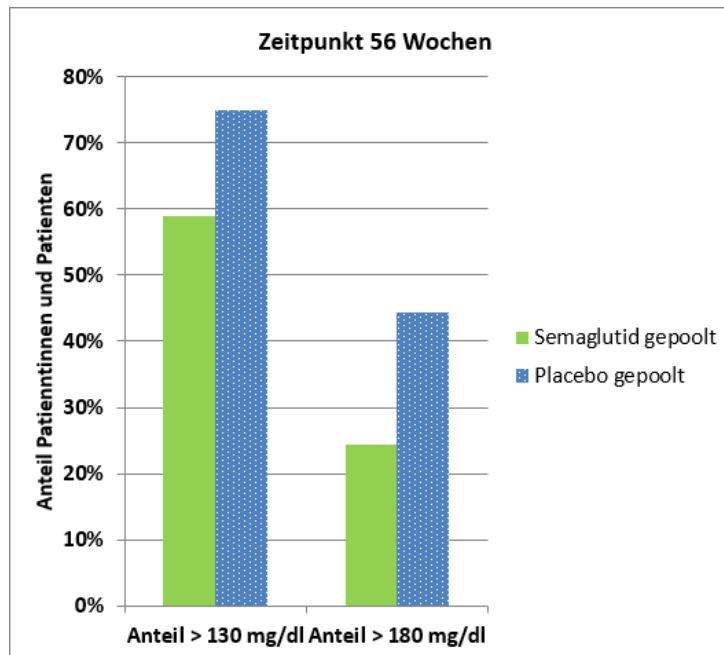


Abbildung 4: Anteile Patientinnen und Patienten in der Studie SUSTAIN 6, die nach 52 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert überschritten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung)

Wie Abbildung 3 und Abbildung 4 zeigen, hat sich der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem FPG > 180 mg/dl über die Studienlaufzeit kaum verändert, obwohl diese Patientinnen und Patienten behandlungsbedürftig waren. Im Placeboarm lag dieser Anteil zu beiden Zeitpunkten bei mehr als 40 %. Auch zu Woche 104 zeigen sich keine wesentlichen Verbesserungen. Somit muss bei mehr als 40 % der Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarmen davon ausgegangen werden, dass diese kontinuierlich über den Behandlungsverlauf hinweg Nüchternplasmaglukosewerte oberhalb der Nierenschwelle aufwiesen.

Eskalation der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf

Der HbA1c-Wert der Patientinnen und Patienten lag zu Studienbeginn mit im Mittel 8,7 % (SD: 1,5 %) deutlich oberhalb von 8,0 %. Dies deutet für einen Großteil der Patientinnen und Patienten auf einen Eskalationsbedarf hin. Die Daten zur antidiabetischen Medikation im Studienverlauf zeigen jedoch, dass nur eingeschränkt eine Therapieeskalation stattgefunden hat (siehe Tabelle 15).

Zu Studienbeginn erhielten fast alle Patientinnen und Patienten (ca. 98 %) der Studie SUSTAIN 6 eine antidiabetische Therapie; davon erhielten etwa 58 % eine Insulintherapie (siehe Tabelle 13). Im Studienverlauf erhielten lediglich ca. 9 % der Patientinnen und Patienten der Semaglutid-Arme und 24 % der Patientinnen und Patienten der Vergleichsarme eine zusätzliche Insulintherapie, entweder als erstmalige Insulintherapie oder als Erweiterung der bestehenden Insulintherapie (siehe Tabelle 15). Da der Anteil der Patientinnen und Patienten

mit zusätzlicher Gabe von Bolusinsulin in allen Behandlungsarmen unter 1 % lag, wurde dabei jedoch regelhaft keine intensivierete Insulintherapie durchgeführt und damit eine Eskalationsmöglichkeit nachweislich nicht ausgeschöpft. Es kann abgeschätzt werden, dass circa 20 % im Vergleichsarm bis zuletzt insulinnaiv blieben. Eine Anpassung der antidiabetischen Therapie erhielten ca. 40 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (siehe Tabelle 15). Insgesamt erhielt damit ein relevanter Teil der Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe (mindestens ca. 60 %) keine Therapieeskalation, obwohl eine individuell unzureichende Blutzuckerkontrolle ein Einschlusskriterium der Studie war.

Tabelle 15: Zusätzliche antidiabetische Medikation nach Studienbeginn in der Studie SUSTAIN 6

Antidiabetische Therapie	Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%) ^a	
	Semaglutid gepoolt N = 1648	Placebo gepoolt N = 1649
Jegliche antidiabetische Therapie	332 (20,1)	670 (40,6)
Insulin	155 (9,4)	395 (24,0)
Basalinsulin	51 (3,1)	191 (11,6)
Mischinsulin	110 (6,7)	241 (14,6)
Bolusinsulin	7 (0,4)	8 (0,5)
Antidiabetika außer Insulin	215 (13,0)	396 (24,0)
Alpha-Glukosidasehemmer	5 (0,3)	19 (1,2)
DPP-4-Inhibitor	36 (2,2)	53 (3,2)
Glinide	11 (0,7)	27 (1,6)
GLP-1-Rezeptoragonisten	23 (1,4)	16 (1,0)
Metformin	51 (3,1)	75 (4,5)
SGLT-2-Inhibitoren	44 (2,7)	93 (5,6)
Sulfonylharnstoff	61 (3,7)	127 (7,7)
Thiazolidindione	14 (0,8)	58 (3,5)

a: eigene Berechnung; aus den Angaben zu den beiden Semaglutid- bzw. Placeboarmen
DPP-4: Dipeptidylpeptidase-IV; GLP-1: Glucagon-like-Peptide 1; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der jeweiligen Therapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT 2: Natrium-Dependent Glucose Transporter 2; vs.: versus

Überdies ist unklar, inwiefern eine Therapieeskalation nicht im Zuge der „regulären“ Behandlung, sondern im Rahmen einer Notfalltherapie erfolgte. Im Studienbericht finden sich dazu keine Angaben.

Die Analyse der Blutzuckerläufe in Verbindung mit den im Studienverlauf eingesetzten blutzuckersenkenden Therapien sowie den Vorgaben des Studienprotokolls zeigt, dass in der Studie SUSTAIN 6 das Studienziel einer Therapieoptimierung für einen relevanten Anteil der Studienpopulation offenbar nicht erreicht wurde – dies gilt insbesondere für die Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe. Dies ist auch durch die Vorgaben des Studienprotokolls

bedingt, welche zu Studienbeginn eine Reduktion der Insulindosis um 20 % bei Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 8,0 % vorsahen. Somit waren zumindest diese Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe während der ersten 12 Wochen systematisch untertherapiert.

Ausreichende Versorgung hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren fraglich

In die Studie SUSTAIN 6 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder mit mindestens 1 Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung eingeschlossen. Ein wesentlicher kardiovaskulärer Risikofaktor ist ein erhöhter Blutdruck. Die Nationale Versorgungsleitlinie der BÄK sowie die Leitlinie der ADA [36,39] empfehlen bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 einen systolischen Blutdruck von unter 140 mmHg und einen diastolischen Blutdruck von unter 90 bzw. 80 mmHg. Gemäß Studienprotokoll waren die Prüfarzte angehalten, sich an aktuellen Zielwerten für Blutdruck zu orientieren.

Blutdruck zu Studienbeginn und im Studienverlauf

Abbildung 5 und Abbildung 6 zeigen die Verläufe des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Studienverlauf.

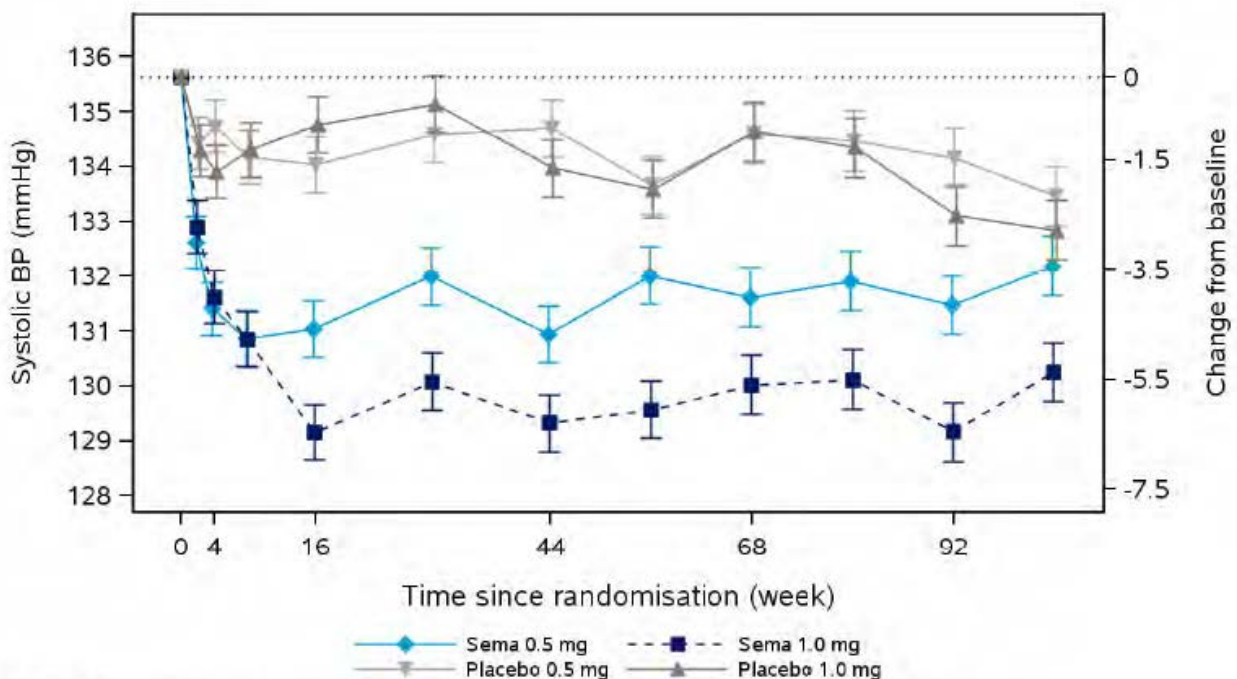


Abbildung 5: Systolischer Blutdruck in der Studie SUSTAIN 6 zu verschiedenen Zeitpunkten vom Studienbeginn bis zum Behandlungsende

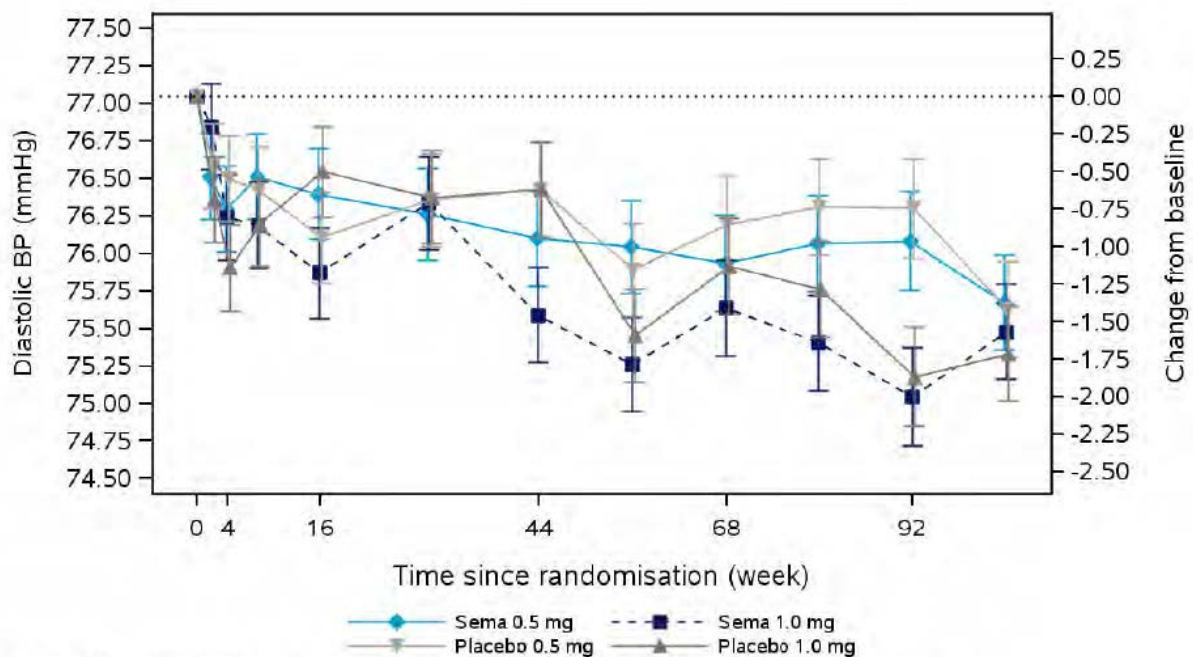


Abbildung 6: Diastolischer Blutdruck in der Studie SUSTAIN 6 zu verschiedenen Zeitpunkten vom Studienbeginn bis zum Behandlungsende

Der Verlauf des systolischen Blutdrucks in der Studie SUSTAIN 6 zeigt, dass in beiden Behandlungsarmen zu Studienbeginn eine Absenkung des systolischen Blutdrucks auftrat, wobei der Abfall in den Semaglutid-Armen deutlich stärker ausfiel als in beiden Kontrollarmen. Dabei handelt es sich potenziell um einen (indirekten) blutdrucksenkenden Klasseneffekt von Semaglutid, der aus anderen Studien bekannt ist [40]. Im weiteren Behandlungsverlauf stiegen die systolischen Blutdruckwerte in allen 4 Behandlungsarmen wieder leicht an, wobei kontinuierlich ein um mindestens ca. 1,5 mmHg höherer systolischer Wert in den Kontrollarmen bestehen blieb (zu manchen Zeitpunkten sind deutlich höhere Unterschiede festzustellen).

Der diastolische Blutdruck zeigt demgegenüber im Studienverlauf keinen relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (absoluter Unterschied bis auf einen Messzeitpunkt durchweg unter 1 mmHg).

Zielwerte zur Blutdrucksenkung bei vielen Patientinnen und Patienten nicht erreicht

Abbildung 7 zeigt den geschätzten Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn, nach 56 Wochen sowie nach 104 Wochen einen systolischen Blutdruck von über 140 mmHg aufwiesen.

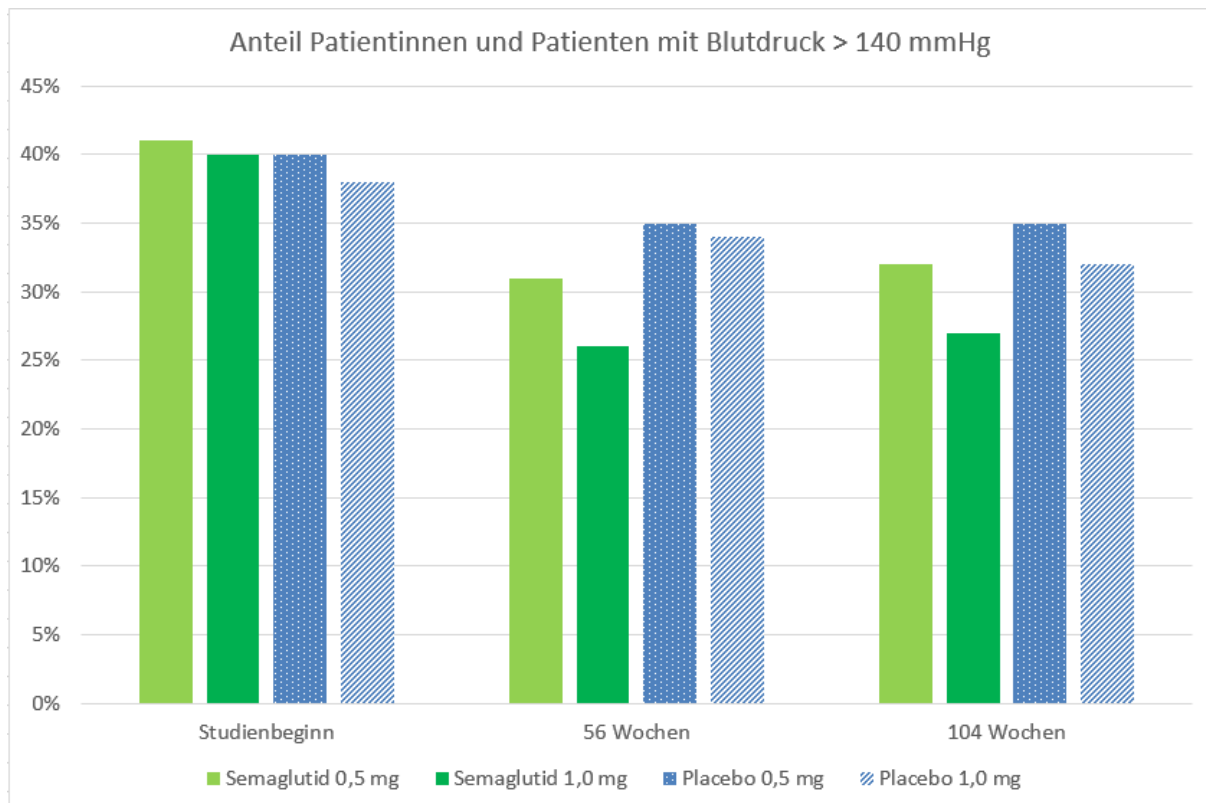


Abbildung 7: Geschätzter Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem systolischen Blutdruck von über 140 mmHg zu Studienbeginn, nach 56 Wochen sowie nach 104 Wochen (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung)

Es ist ersichtlich, dass etwa 40 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen systolischen Blutdruck über 140 mmHg aufwiesen und damit oberhalb des von der Nationalen Versorgungsleitlinie [36] empfohlenen Blutdruck-Zielkorridors von 140 mmHg lagen (siehe Abbildung 7). Für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten bestand demnach zu Studienbeginn die Notwendigkeit einer Einleitung beziehungsweise Eskalation einer antihypertensiven Therapie.

Die Daten im Verlauf legen jedoch nahe, dass dies nicht ausreichend umgesetzt wurde: Nach 56 Wochen bzw. 104 Wochen zeigt sich lediglich im höher dosierten Semaglutid-Arm eine bedeutsame Abnahme im Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem systolischen Blutdruck über 140 mmHg, er sinkt jedoch nicht unter 25 %. Der entsprechende Anteil in den beiden Placeboarmen liegt nach 56 Wochen bzw. 104 Wochen weiterhin jeweils deutlich über 30 % (siehe Abbildung 7).

In Tabelle 16 sind die zusätzlichen kardiovaskulären Therapien gelistet, die die Patientinnen und Patienten im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 erhielten.

Tabelle 16: Zusätzliche kardiovaskuläre Medikation nach Studienbeginn in der Studie SUSTAIN 6

Studie	Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%)	
	Semaglutid gepoolt N = 1648	Placebo gepoolt N = 1649
Jegliche kardiovaskuläre Medikation	596 (36,2)	718 (43,5)
Antihypertensive Therapie	319 (19,4)	400 (24,3)
Betablocker	93 (5,6) ^a	107 (6,5) ^a
Calciumkanalblocker	91 (5,5) ^a	153 (9,3) ^a
ACE-Hemmer	82 (5,0) ^a	79 (4,8) ^a
AT ₁ -Antagonisten	88 (5,3) ^a	110 (6,7) ^a
andere	58 (3,5) ^a	61 (3,7) ^a
Diuretika	190 (11,5)	280 (17,0)
Lipidsenkende Medikamente	154 (9,3)	205 (12,4)
Statine	109 (6,6) ^a	145 (8,8) ^a
Ezetimib	11 (0,7) ^a	20 (1,2) ^a
andere	47 (2,9) ^a	57 (3,5) ^a
Antithrombotische Medikamente	226 (13,7)	255 (15,5)
Aspirin	79 (4,8) ^a	96 (5,8) ^a
ADP-Rezeptorantagonisten (außer Aspirin)	99 (6,0) ^a	116 (7,0) ^a
Vitamin-K-Antagonisten	39 (2,4) ^a	29 (1,8) ^a

a: eigene Berechnung; aus den Angaben zu den beiden Semaglutid- bzw. Placeboarmen
ACE: Angiotensin Converting Enzyme; ADP: Adenosindiphosphat; AT₁: Angiotensin-Rezeptor-Subtyp 1;
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der jeweiligen Therapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten

Etwa 36 % der Patientinnen und Patienten mit Semaglutid-Behandlung und etwa 44 % der Patientinnen und Patienten mit Placebobehandlung erhielten zusätzlich eine weitere kardiovaskuläre Medikation. Zusätzliche antihypertensive Therapien erhielten ca. 19 % der Patientinnen und Patienten mit Semaglutid-Behandlung und ca. 24 % der Patientinnen und Patienten in den Placeboarmen.

Zusammenfassend legt der hohe Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf über dem systolischen Schwellenwert von 140 mmHg lagen nahe, dass die medikamentösen Anpassungsmöglichkeiten zur Senkung des systolischen Blutdrucks nicht ausgeschöpft wurden, um eine ausreichende Kontrolle der kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren sicherzustellen. Auch war die Senkung des systolischen Blutdrucks in der Interventionsgruppe durchweg stärker als in der Kontrollgruppe.

Region als Effektmodifikator

Der pU legt für einen Teil der in Abschnitt A.3 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen vor. Zum Merkmal Regionen stellt der pU sowohl Interaktionstests für den Vergleich Europa vs. den Rest der Welt als auch für den Vergleich OECD-Länder vs. nicht OECD-Länder dar.

Es zeigt sich lediglich für den Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ eine statistisch signifikante Interaktion. Auch der Vergleich der HbA1c-Verläufe sowie des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem Nüchternplasmaglukosewert ≥ 180 mg/dl deuten darauf hin, dass im Rahmen der Studie SUSTAIN 6 nicht von einer unterschiedlichen Versorgungsqualität in Europa bzw. OECD-Ländern im Vergleich zum Rest der Welt ausgegangen werden kann. Dies wird im Folgenden erläutert.

Abbildung 8 und Abbildung 9 zeigen die HbA1c-Werte im Studienverlauf für die Subgruppen Europa bzw. OECD vs. restliche Welt.

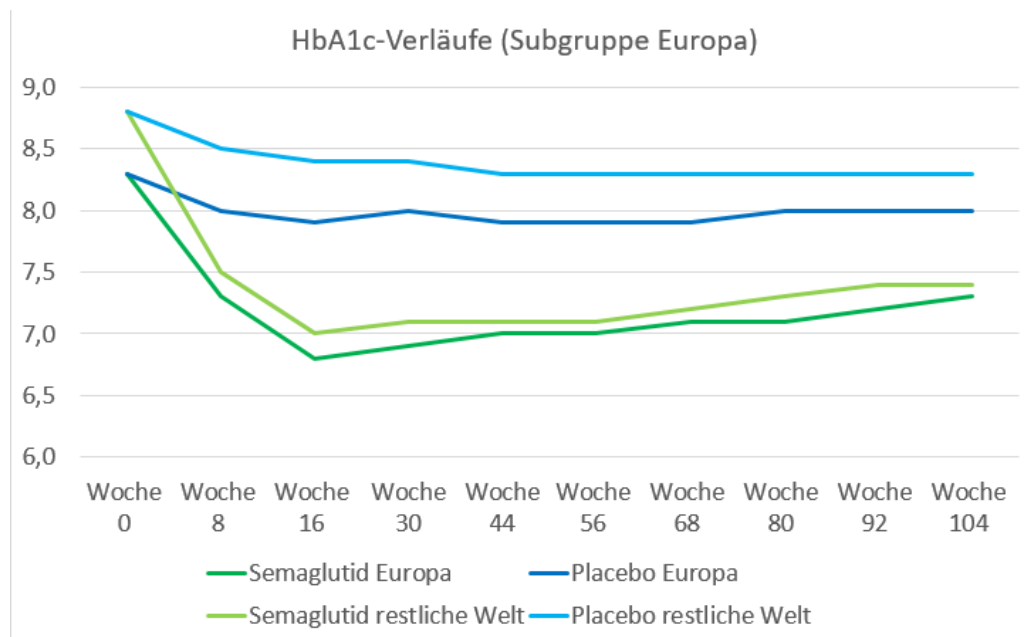


Abbildung 8: HbA1c-Wert-Veränderung (%) im Studienverlauf in der Studie SUSTAIN 6 (Subgruppe Europa vs. restliche Welt)

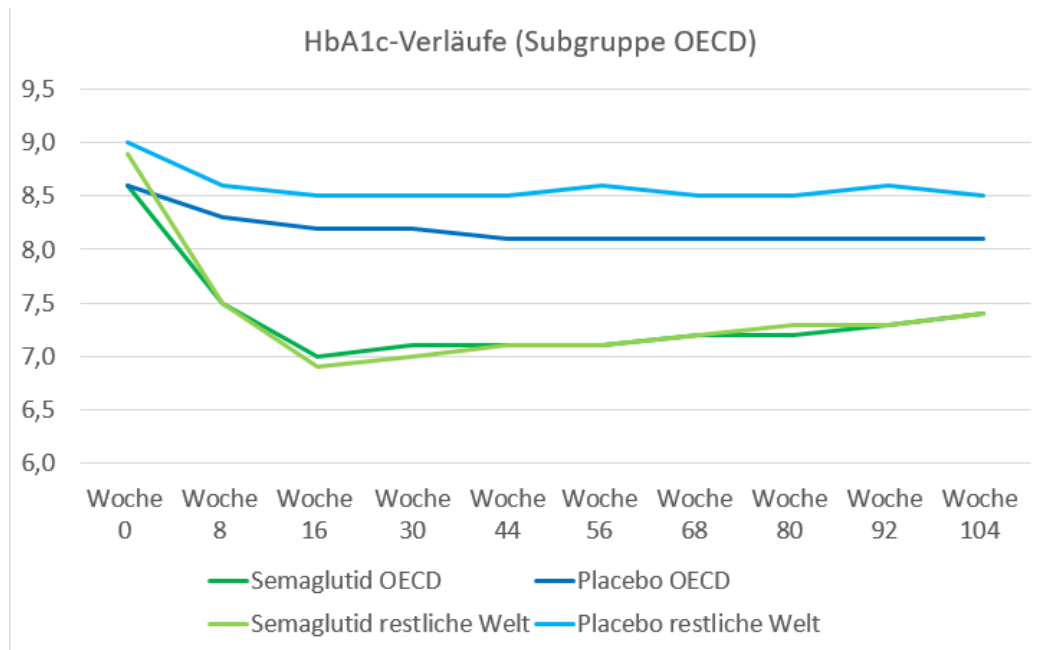


Abbildung 9: HbA1c-Wert-Veränderung (%) im Studienverlauf in der Studie SUSTAIN 6 (Subgruppe OECD vs. restliche Welt)

Sowohl beim Vergleich Europa mit der restlichen Welt als auch beim Vergleich OECD mit der restlichen Welt zeigt sich, dass die Senkung der HbA1c-Werte – bei unterschiedlichen Werten zu Baseline – in den jeweiligen geografischen Subgruppen etwa gleich ausfällt.

Abbildung 8 und Abbildung 9 zeigen für die Region Europa jeweils die Anteile von Patientinnen und Patienten, welche unter Annahme einer Normalverteilung nach 16 bzw. 56 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert von 130 mg/dl oder 180 mg/dl überschritten.

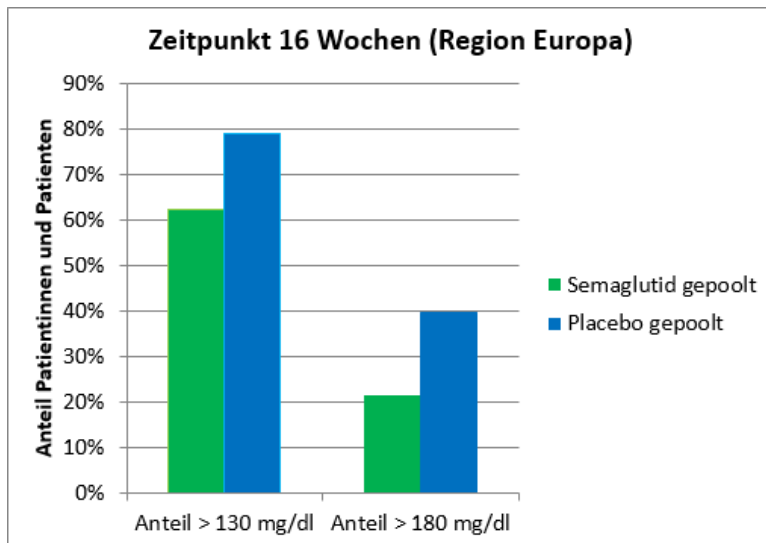


Abbildung 10: Anteile Patientinnen und Patienten in der Studie SUSTAIN 6, die nach 16 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert überschritten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung; Region Europa)

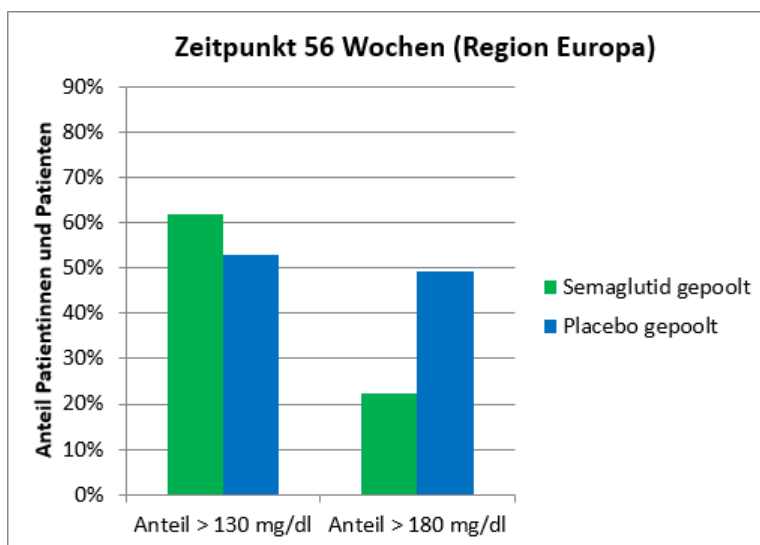


Abbildung 11: Anteile Patientinnen und Patienten in der Studie SUSTAIN 6, die nach 56 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert überschritten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung; Region Europa)

Abbildung 12 und Abbildung 13 zeigen für die OECD-Länder jeweils die Anteile von Patientinnen und Patienten, welche unter Annahme einer Normalverteilung nach 12 bzw. 56 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert von 130 mg/dl oder 180 mg/dl überschritten.

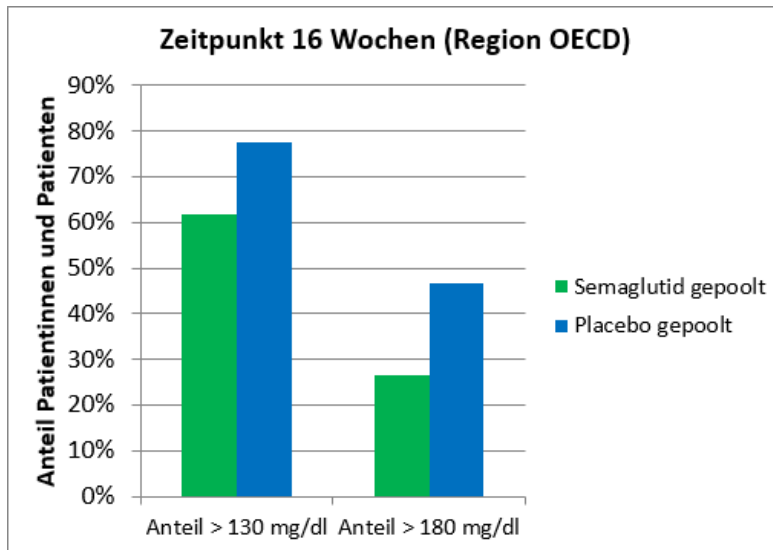


Abbildung 12: Anteile Patientinnen und Patienten in der Studie SUSTAIN 6, die nach 16 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert überschritten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung; Region OECD)

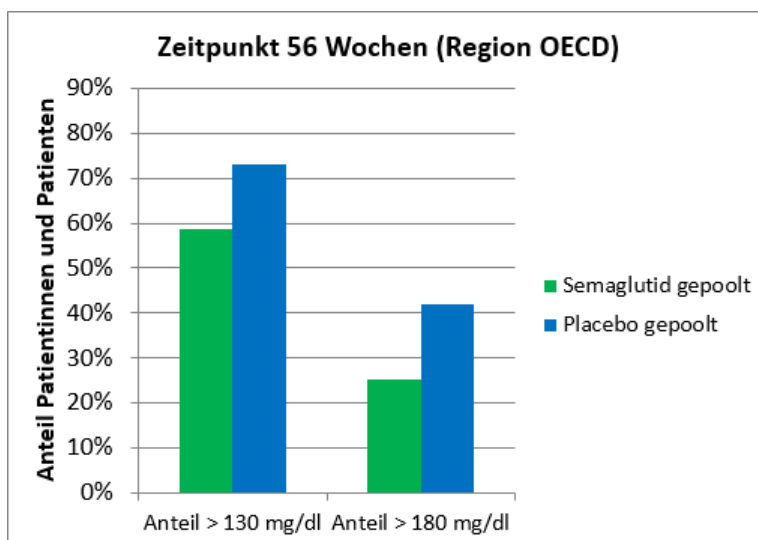


Abbildung 13: Anteile Patientinnen und Patienten in der Studie SUSTAIN 6, die nach 56 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert überschritten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung; Region OECD)

Beim Abgleich von Abbildung 10 und Abbildung 11 (jeweils nur Region Europa) sowie Abbildung 12 und Abbildung 13 (jeweils nur OECD-Länder) mit den Angaben zur Gesamtpopulation (Abbildung 3 und Abbildung 4) zeigen sich weder zu Woche 16 noch zu Woche 56 relevante Unterschiede. Lediglich der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer

Nüchternplasmaglukose > 130 mg/dl zu 56 Wochen fällt im Placeboarm in Europa um etwa 20 Prozentpunkte geringer aus.

Auch beim Abgleich der Patientinnen und Patienten mit einem systolischen Blutdruck > 140 mmHg zeigen sich keine relevanten Unterschiede zu Woche 12 und zu Woche 56 jeweils zwischen der Gesamtpopulation, Europa und den OECD-Ländern.

Die Subgruppe Europa umfasste die Länder Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Italien, Polen, Spanien und Großbritannien. Es ist unklar, ob sich die Therapie – analog zur Studie LEADER mit Liraglutid – zwischen west- und osteuropäischen Ländern wesentlich unterschied [41] und die in der Studie SUSTAIN 6 gebildeten Regionen aufgrund der unterschiedlichen Versorgungsstandards in den einzelnen Ländern nicht geeignet sind, einen Unterschied aufzudecken.

Keine patientenindividuelle Dosierung von Semaglutid

In den Interventionsarmen erfolgte jeweils eine fixe Erhaltungsdosierung mit 0,5 mg bzw. 1,0 mg Semaglutid; eine Änderung der zu Studienbeginn festgelegten Dosierung war nach Erreichen der Zieldosierung nicht erlaubt. Gemäß Fachinformation soll jedoch eine Dosierung patientenindividuell nach Bedarf erfolgen [15]. Nur bei Patientinnen und Patienten, die unter einer Erhaltungsdosis von 0,5 mg Semaglutid keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielen, kommt eine Dosiserhöhung auf 1 mg infrage. Umgekehrt ist fraglich, ob für alle Patientinnen und Patienten unter einer konstanten Zieldosis von 0,5 mg Semaglutid eine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde.

Fazit

Die Analyse der Blutzuckerverläufe in Verbindung mit den im Studienverlauf eingesetzten blutzuckersenkenden Therapien sowie dem Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Blutdruck über 140 mmHg zeigt, dass in der Studie SUSTAIN 6 das Studienziel einer Therapieoptimierung für einen relevanten Anteil der Studienpopulation offenbar nicht erreicht wurde; dies gilt insbesondere für die Placeboarme. Dieses Bild zeigt sich auch bei separater Betrachtung der Patientinnen und Patienten in Europa bzw. in den OECD-Ländern.

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

A.3 – Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6

Tabelle 17 zeigt die Matrix der Endpunkt in der Studie SUSTAIN 6. In den nachfolgenden Tabellen Tabelle 18, Tabelle 19, Tabelle 20, Tabelle 21, Tabelle 22, Tabelle 23 und Tabelle 24 sind die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 dargestellt. Die Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang A.3.1.

Tabelle 17: Matrix der Endpunkte in der Studie SUSTAIN 6

Studie	Endpunkte																					
	Gesamtmortalität	MACE ^a	Kardiovaskulärer Tod	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	Nicht tödlicher Schlaganfall	Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich)	Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)	Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz	TIA	Diabetische Retinopathie ^b	Nierenfunktionsstörungen ^c	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Therapieabbruch wegen UEs	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^d	Reaktionen an der Injektionsstelle ^e	Appetit vermindert (PT)	Pankreatitis ^f	Schwere Hypoglykämien ^g	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl)	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl)	
SUSTAIN 6	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
<p>a: kombinierter Endpunkt mit folgenden Komponenten: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall</p> <p>b: Die Bezeichnung fasst folgende adjudizierte Endpunkte zusammen: retinale Photokoagulation, Glaskörperblutung sowie diabetesbedingte Erblindung</p> <p>c: Die Bezeichnung fasst folgende adjudizierte Endpunkte zusammen: Nierenversagen (operationalisiert als andauernde Verdopplung der Serumkreatinin-Konzentration und einer Kreatinin-Clearance ≤ 45 ml/min/1,73 m² berechnet per MDRD), Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie ohne akute reversible Ursache sowie Tod durch Nierenerkrankung</p> <p>d: Die Bezeichnung fasst folgende Endpunkte zusammen (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE und Therapieabbruch wegen UE)“, „Übelkeit (PT, UE)“, „Erbrechen (PT, UE)“ und „Diarrhö (PT, UE)“.</p> <p>e: Der Endpunkt fasst die folgenden Ereignisse zusammen (kodiert nach MedDRA Version 18.0): „Reaktionen an der Verabreichungsstelle (HLT, UE)“, „Reaktionen an der Anwendungs- und Instillationsstelle (HLT, UE)“, „Reaktionen an der Infusionsstelle (HLT, UE)“ und „Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT, UE)“.</p> <p>f: Der Endpunkt fasst die folgenden Ereignisse zusammen (kodiert nach MedDRA): „Akute Pankreatitis (SMQ [narrow scope], UE)“ und „Akute und chronische Pankreatitis (HLT, UE)“.</p> <p>g: Schwere Hypoglykämien waren solche, die als SUE eingestuft wurden.</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HLT: High Level Term; MACE: Major adverse cardiovascular Events; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transiente ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>																						

Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität) der Studie SUSTAIN 6

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Semaglutid		Placebo		Semaglutid vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SUSTAIN 6					
Mortalität / Morbidität					
Gesamtmortalität	1648	62 (3,8)	1649	60 (3,6)	1,05 [0,74; 1,50]; 0,785
MACE	1648	108 (6,6)	1649	146 (8,9)	0,74 [0,58; 0,95]; 0,017
kardiovaskulärer Tod	1648	44 (2,7)	1649	46 (2,8)	0,98 [0,65; 1,48]; 0,918
nicht tödlicher Myokardinfarkt	1648	47 (2,9)	1649	64 (3,9)	0,74 [0,51; 1,08]; 0,119
nicht tödlicher Schlaganfall	1648	27 (1,6)	1649	44 (2,7)	0,61 [0,38; 0,99]; 0,044
Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich)	1648	54 (3,3)	1649	67 (4,1)	0,80 [0,56; 1,15]; 0,223
Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)	1648	30 (1,8)	1649	46 (2,8)	0,65 [0,41; 1,02]; 0,063
Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz	1648	59 (3,6)	1649	54 (3,3)	1,11 [0,77; 1,61]; 0,574
					HR [95 %-KI]; p-Wert^b
TIA	1648	10 (0,6)	1649	13 (0,8)	0,77 [0,34; 1,75]; 0,532
retinale Photokoagulation ^c	1648	38 (2,3)	1649	20 (1,2)	1,91 [1,11; 3,28]; 0,019
Glaskörperblutung ^c	1648	16 (1,0)	1649	7 (0,4)	2,29 [0,94; 5,57]; 0,067
diabetesbedingte Erblindung ^c	1648	5 (0,3)	1649	1 (0,1)	5,01 [0,59; 42,88]; 0,141
Nierenversagen ^{c, d}	1648	18 (1,1)	1649	14 (0,8)	1,28 [0,64; 2,58]; 0,484
Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie ^c	1648	11 (0,7)	1649	12 (0,7)	0,91 [0,40; 2,07]; 0,827
Tod durch Nierenerkrankung ^c	1648	0 (0)	1649	0 (0)	n. b.
<p>a: HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den 9 möglichen Kombinationen der 3 Faktoren kardiovaskuläre Erkrankung (ja / Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankung), Insulinbehandlung (keine / Basalinsulin / Mischinsulin) und Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit GFR < 30 mL/min/1,73 m² per MDRD (ja / nein).</p> <p>b: HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert</p> <p>c: adjudiziert durch einen Endpunktausschuss</p> <p>d: operationalisiert als andauernde Verdopplung der Serumkreatinin-Konzentration und Kreatinin-Clearance ≤ 45 ml/min/1,73 m² berechnet als MDRD</p> <p>GFR: glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major adverse cardiovascular Events; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIA: transitorische ischämische Attacke; vs.: versus</p>					

Tabelle 19: Ergebnisse (Nebenwirkungen) der Studie SUSTAIN 6

Endpunktkategorie Endpunkt	Semaglutid		Placebo		Semaglutid vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	1648	1472 (89,3)	1649	1484 (90,0)	–
SUEs	1648	565 (34,3)	1649	627 (38,0)	nicht verwertbar ^b
Therapieabbruch wegen UEs	1648	215 (13,0)	1649	110 (6,7)	1,96 [1,57; 2,44]; < 0,001
Therapieabbruch wegen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	1642	130 (7,9)	1644	23 (1,4)	5,66 [3,65; 8,77]; < 0,001 ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	1648	849 (51,5)	1649	584 (35,4)	1,45 [1,34; 1,58]; < 0,001
Übelkeit (PT)	1648	323 (19,6)	1649	129 (7,8)	2,51 [2,07; 3,04]; < 0,001
Erbrechen (PT)	1648	209 (12,7)	1649	77 (4,7)	2,72 [2,11; 3,50]; < 0,001
Diarrhö (PT)	1648	299 (18,1)	1649	185 (11,2)	1,62 [1,36; 1,92]; < 0,001
Reaktionen an der Injektionsstelle ^d	1648	17 (1,0)	1649	21 (1,3)	0,81 [0,43; 1,53]; 0,625
verminderter Appetit (PT)	1648	161 (9,8)	1649	28 (1,7)	5,75 [3,87; 8,54]; < 0,001
Pankreatitis ^e	1648	11 (0,7)	1649	14 (0,8)	0,79 [0,36; 1,73]; 0,689
schwere Hypoglykämien ^f	1648	16 (1,0)	1649	15 (0,9)	1,07 [0,53; 2,15]; 0,859
bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 56 mg/dl) ^g	1648	502 (30,5)	1649	470 (28,5)	1,07 [0,96; 1,19]; 0,222
bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	1648	579 (35,1)	1649	547 (33,2)	1,06 [0,96; 1,16]; 0,249 ^c

Tabelle 19: Ergebnisse (Nebenwirkungen) der Studie SUSTAIN 6 (Fortsetzung)

<p>a: exakter Test von Fisher</p> <p>b: Gesamtraten aufgrund der Erfassung von Folgekomplikationen (insbesondere Herzerkrankungen, siehe Tabelle 23) nicht verwertbar.</p> <p>c: eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [42])</p> <p>d: Es wurden die folgenden Ereignisse erfasst (kodiert nach MedDRA): „Reaktionen an der Verabreichungsstelle (HLT)“, „Reaktionen an der Anwendungs- und Instillationsstelle (HLT)“, „Reaktionen an der Infusionsstelle (HLT)“ und „Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT)“</p> <p>e: Es wurden die folgenden Ereignisse erfasst (kodiert nach MedDRA): „Akute Pankreatitis (SMQ [narrow scope])“ und „Akute und chronische Pankreatitis (HLT)“</p> <p>f: Schwere Hypoglykämien waren solche, die als SUE eingestuft wurden.</p> <p>g: Diese Angaben sind ausschließlich im Modul 4E des Dossiers verfügbar und werden nicht im Studienbericht dargestellt.</p> <p>HLT: High Level Term; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>

Tabelle 20: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) der Studie SUSTAIN 6

Endpunktkategorie Endpunkt	Semaglutid gepoolt			Placebo gepoolt			Semaglutid vs. Placebo
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 104 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 104 MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Gesundheits- bezogene Lebensqualität							
SF-36: MCS	k. A. ^c	47,9 (11,4)	0,4 (0,2)	k. A. ^c	48,5 (11,2)	-0,1 (0,2)	0,6 [-0,1; 1,3]; 0,102
SF-36: PCS	k. A. ^c	42,7 (9,4)	1,1 (0,2)	k. A. ^c	41,8 (9,9)	0,1 (0,2)	1,1 [0,5; 1,6]; < 0,001 SMD: 0,2 [0,1; 0,2]
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Lineares Modell, adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn</p> <p>c: Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die laut pU bei dieser Auswertung der gepoolten Dosisarme (im Rahmen der Zusatzanalysen) berücksichtigt wurden, unterscheidet sich von der, die im Studienbericht bei der Auswertung je Dosis angegeben wird. Daher ist unklar, ob tatsächlich, wie vom pU angegeben, alle Patientinnen und Patienten in die Analyse eingingen.</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Score; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte MD</p>							

Tabelle 21: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: Körpergewicht und HbA1c) der Studie SUSTAIN 6

Endpunktkategorie Endpunkt	Semaglutid			Placebo			Semaglutid vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 104 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 104 MW ^b (SE)	
Ergänzend dargestellte Endpunkte							
HbA1c (ergänzend dargestellt)	k. A. ^c	8,7 (1,4)	-1,3 (0)	k. A. ^c	8,7 (1,4)	-0,4 (0)	-0,9 [-1,0; -0,8]; < 0,001
Gewicht (ergänzend dargestellt)	k. A. ^c	92,2 (20,7)	-4,2 (0,2)	k. A. ^c	91,7 (20,8)	-0,6 (0,2)	-3,7 [-4,1; -3,2]; < 0,001
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden. b: Lineares Modell, adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn c: Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die laut pU bei dieser Auswertung der gepoolten Dosisarme (im Rahmen der Zusatzanalysen) berücksichtigt wurden, unterscheidet sich von der, die im Studienbericht bei der Auswertung je Dosis angegeben wird. Daher ist unklar, ob tatsächlich, wie vom pU angegeben, alle Patientinnen und Patienten in die Analyse eingingen. k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Tabelle 22: Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 10 % in mindestens 1 Studienarm)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Semaglutid N = 1648	Placebo N = 1649
Gesamtrate UEs	1472 (89,3)	1484 (90,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	849 (51,5)	584 (35,4)
Übelkeit	323 (19,6)	129 (7,8)
Erbrechen	209 (12,7)	77 (4,7)
Diarrhoe	299 (18,1)	185 (11,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	775 (47,0)	800 (48,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	471 (28,6)	509 (30,9)
Untersuchungen	404 (24,5)	373 (22,6)
Lipase erhöht	184 (11,2)	135 (8,2)
Erkrankungen des Nervensystems	410 (24,9)	430 (26,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	446 (27,1)	395 (24,0)
Herzerkrankungen	323 (19,6)	362 (22,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	314 (19,1)	376 (22,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	276 (16,7)	296 (18,0)
Augenerkrankungen	333 (20,2)	292 (17,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	269 (16,3)	327 (19,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	278 (16,9)	288 (17,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	200 (12,1)	223 (13,5)
Gefäßerkrankungen	207 (12,6)	222 (13,5)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	122 (7,4)	170 (10,3)
<p>a: MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 23: Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Semaglutid N = 1648	Placebo N = 1649
Gesamtrate SUEs	565 (34,3)	627 (38,0)
Herzerkrankungen	201 (12,2)	230 (13,9)
akuter Myokardinfarkt	29 (1,8)	42 (2,5)
Angina pectoris instabil	28 (1,7)	41 (2,5)
Vorhofflimmern	26 (1,6)	38 (2,3)
Herzinsuffizienz dekompensiert	35 (2,1)	33 (2,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	124 (7,5)	148 (9,0)
Pneumonie	33 (2,0)	36 (2,2)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	87 (5,3)	127 (7,7)
Einführung eines Stents in eine Koronararterie	23 (1,4)	34 (2,1)
Erkrankungen des Nervensystems	74 (4,5)	95 (5,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	72 (4,4)	74 (4,5)
akute Nierenschädigung	24 (1,5)	36 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	75 (4,6)	50 (3,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	61 (3,7)	64 (3,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	50 (3,0)	51 (3,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	50 (3,0)	54 (3,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	42 (2,5)	49 (3,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	36 (2,2)	46 (2,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34 (2,1)	40 (2,4)
Gefäßerkrankungen	33 (2,0)	34 (2,1)
a: MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6: häufige Therapieabbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Semaglutid N = 1642 ^b	Placebo N = 1644 ^b
Gesamtrate Therapieabbrüche wegen UEs	214 (13,0)	110 (6,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	130 (7,9)	23 (1,4)
Übelkeit	56 (3,4)	4 (0,2)
Erbrechen	37 (2,3)	5 (0,3)
Diarrhoe	34 (2,1)	7 (0,4)
Untersuchungen	22 (1,3)	7 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	24 (1,5)	6 (0,4)
Appetit vermindert	20 (1,2)	1 (0,1)
Herzerkrankungen	5 (0,3)	18 (1,1)
a: MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Diskrepanzen zwischen den Angaben in Modul 4E und Studienbericht		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

A.3.1 – Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven

Im Folgenden werden für alle Endpunkte, zu denen Kaplan-Meier-Kurven vorlagen, die entsprechenden Abbildungen dargestellt.

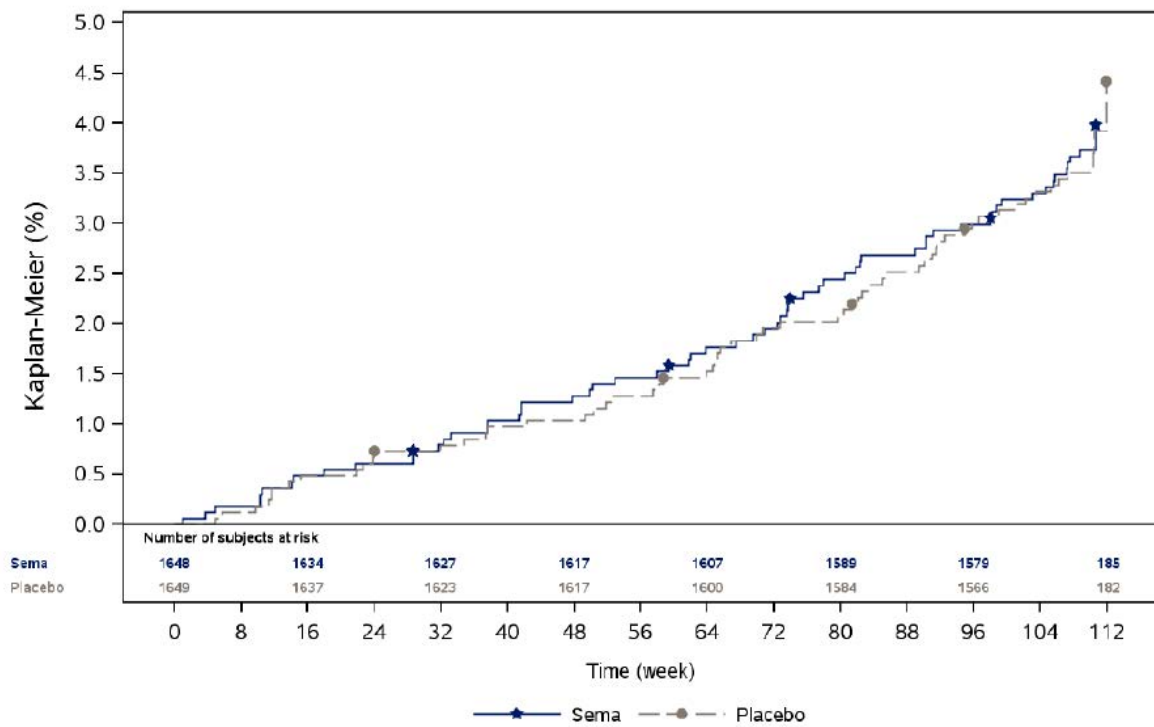


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität

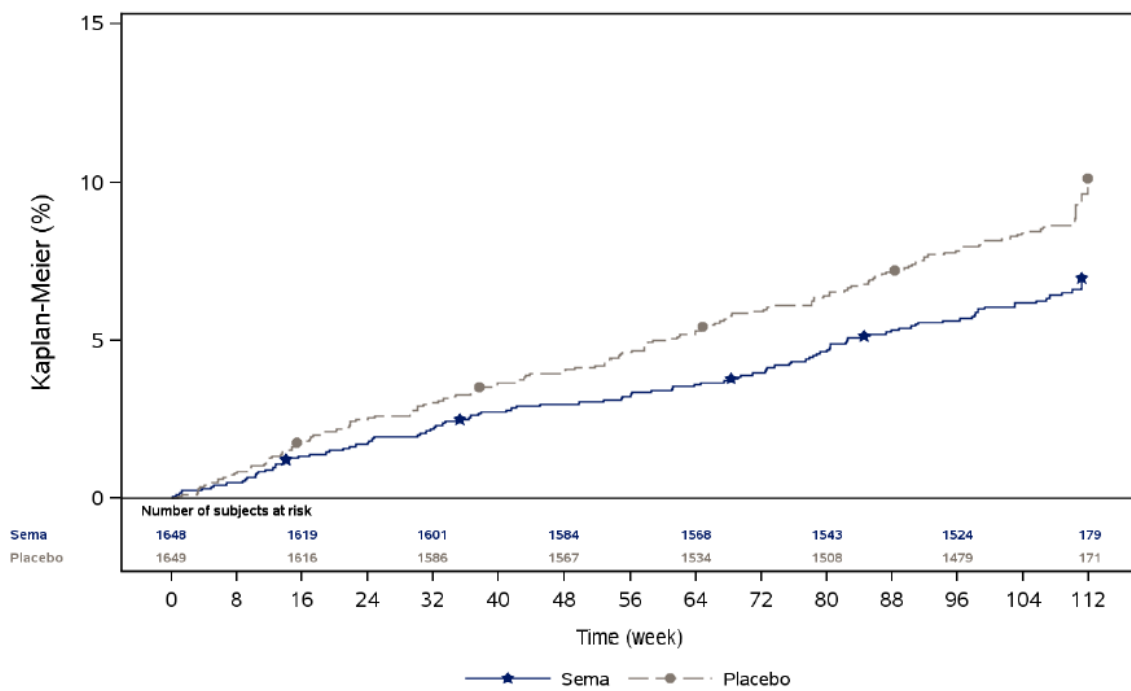


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt MACE

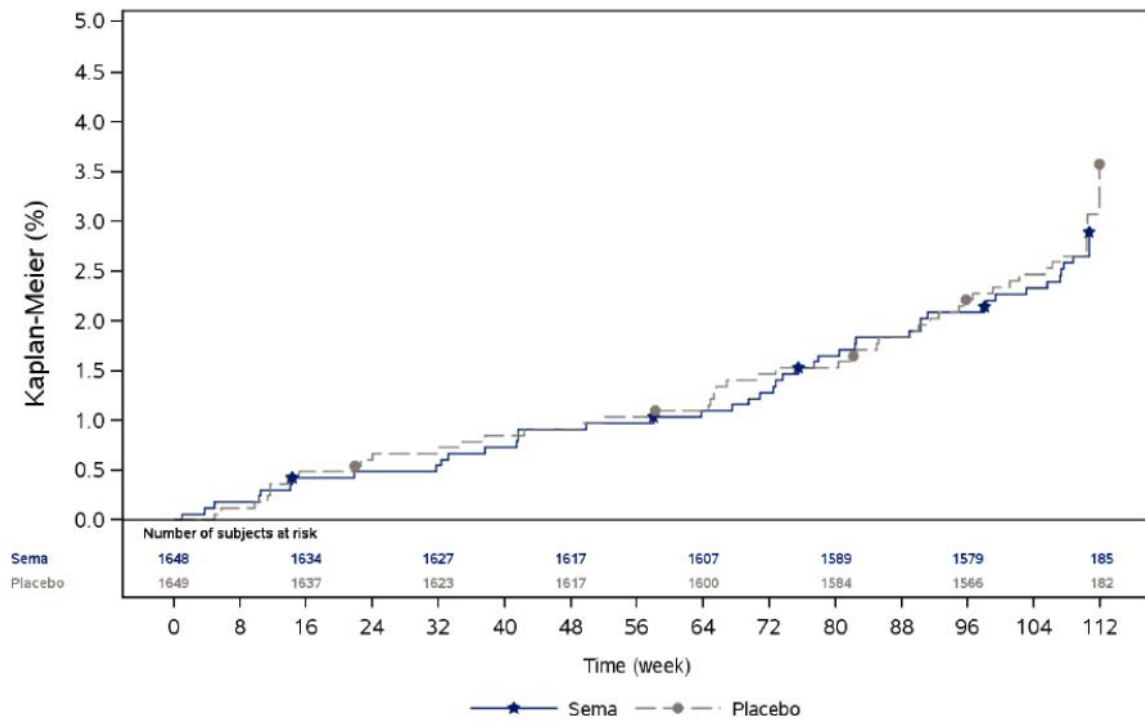


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität

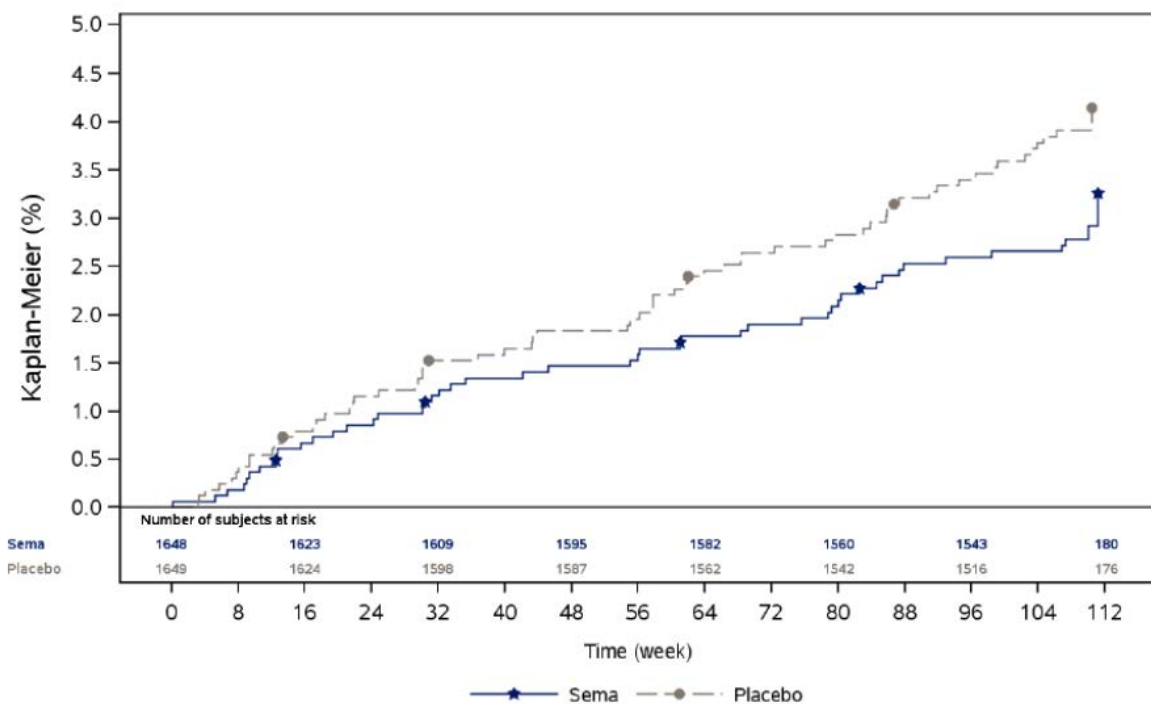


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt

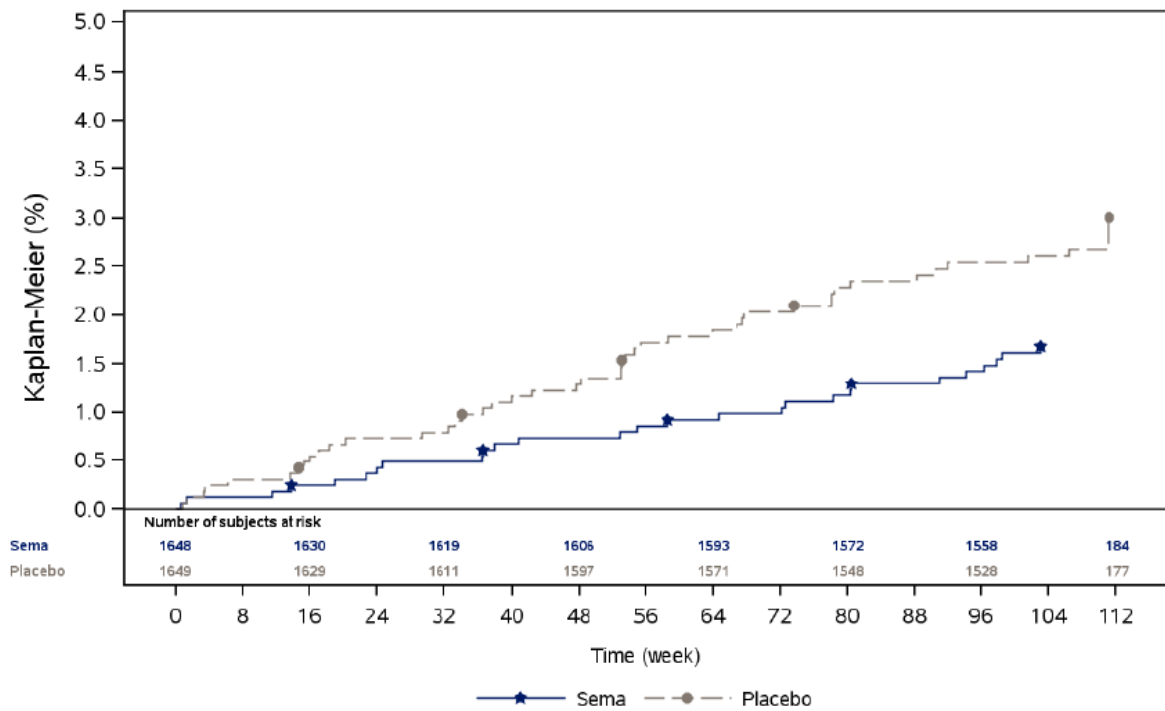


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall

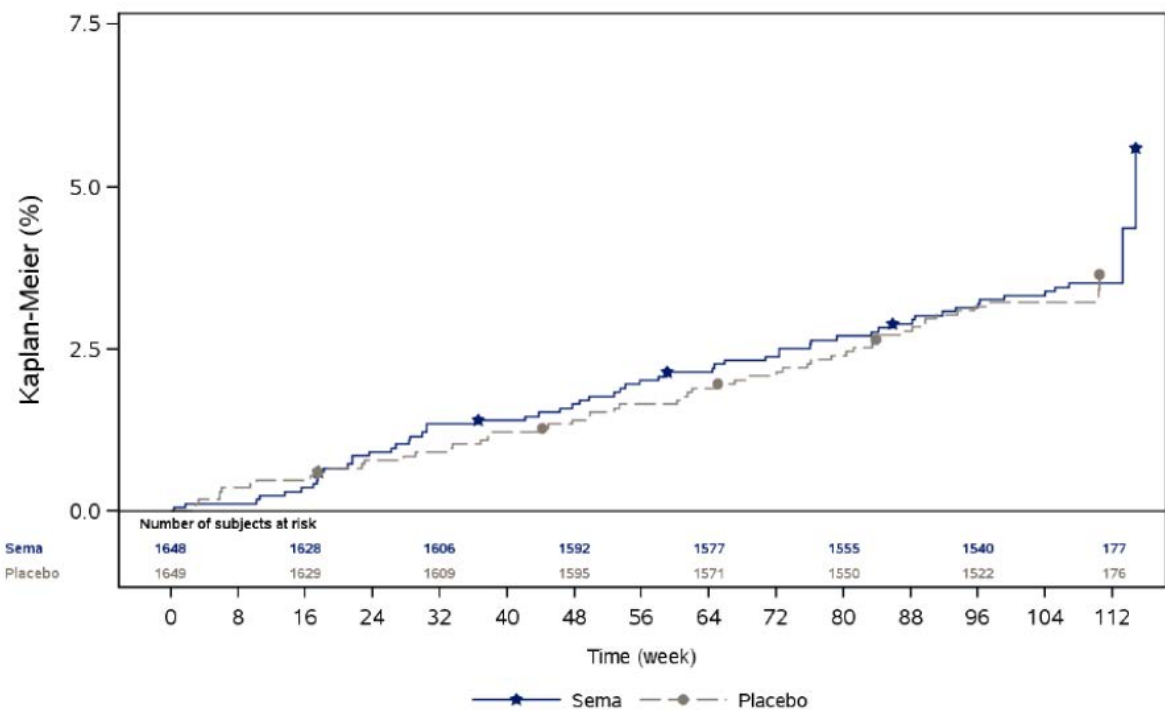


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz

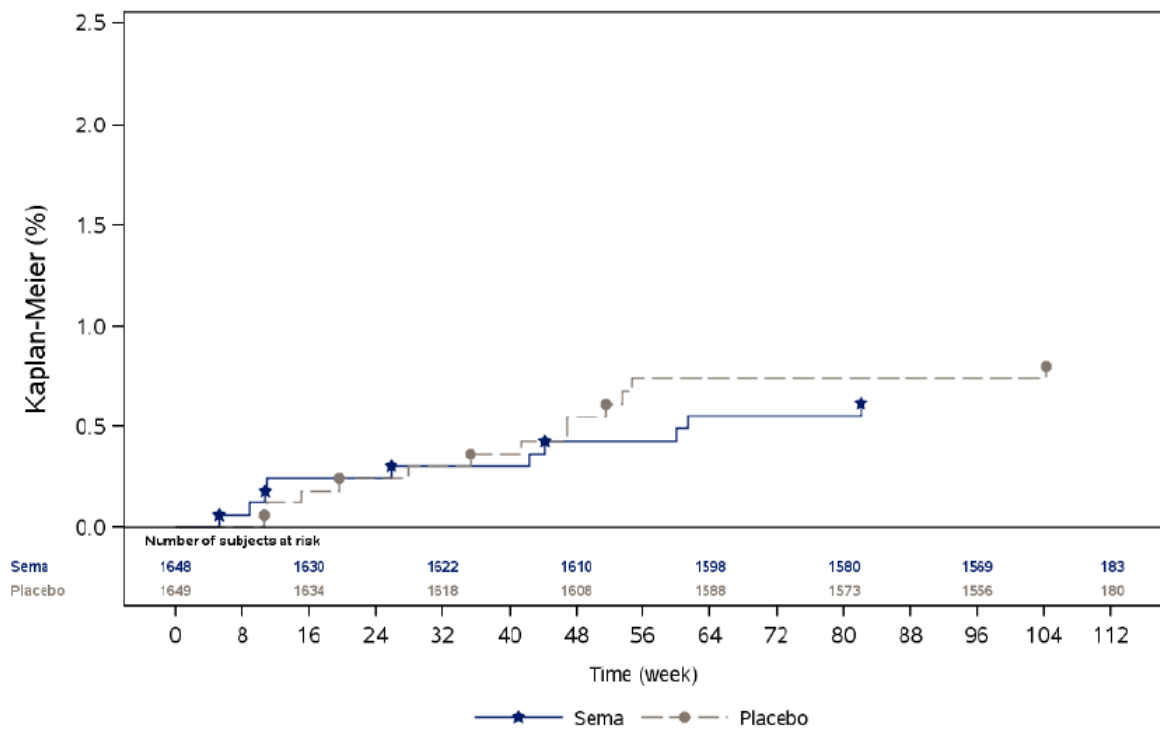


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TIA

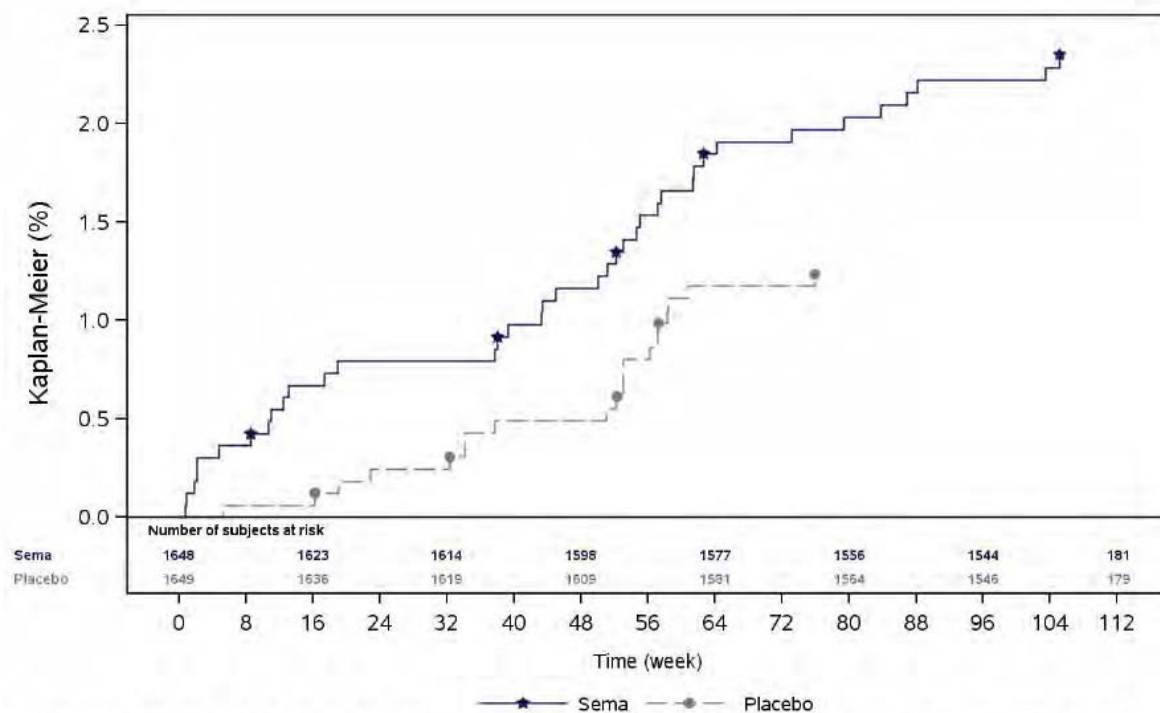


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt retinale Photokoagulation

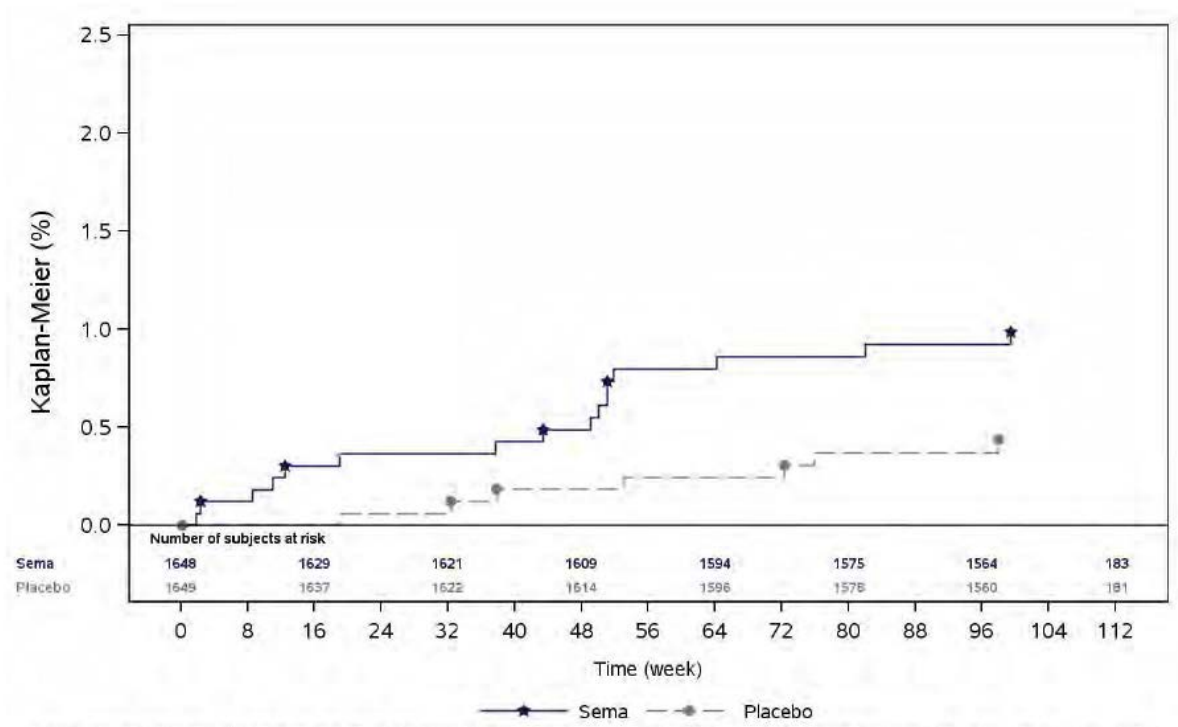


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Glaskörperblutung

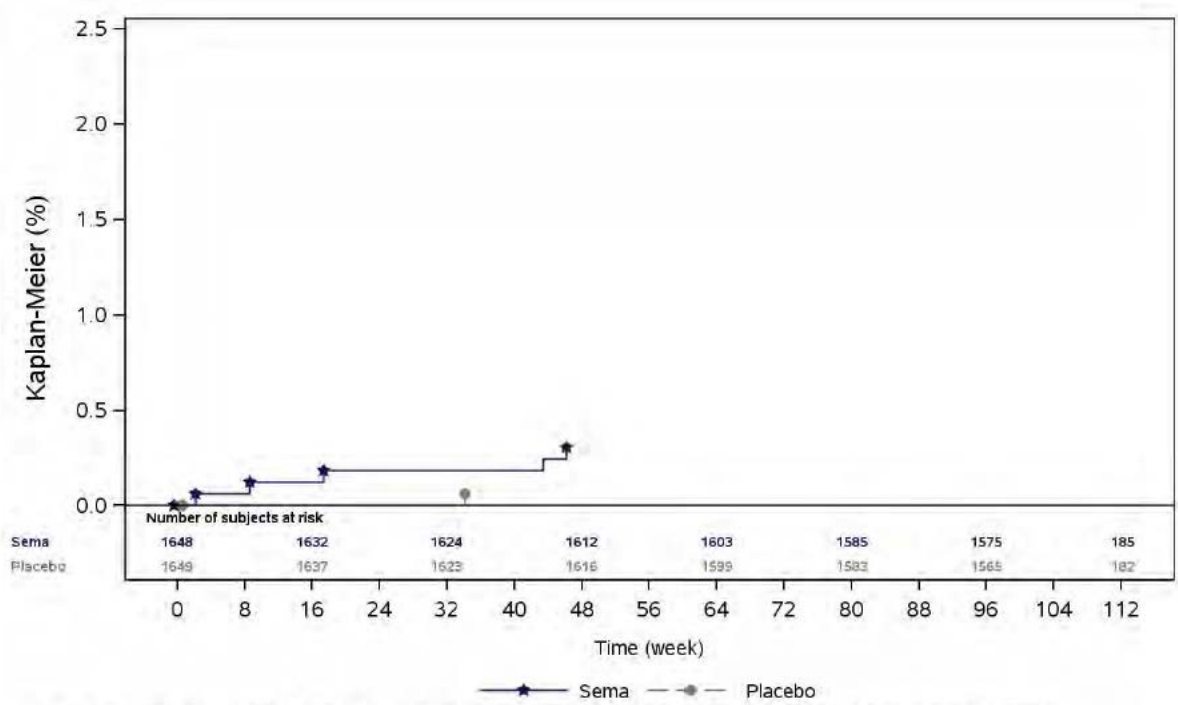


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt diabetesbedingte Erblindung

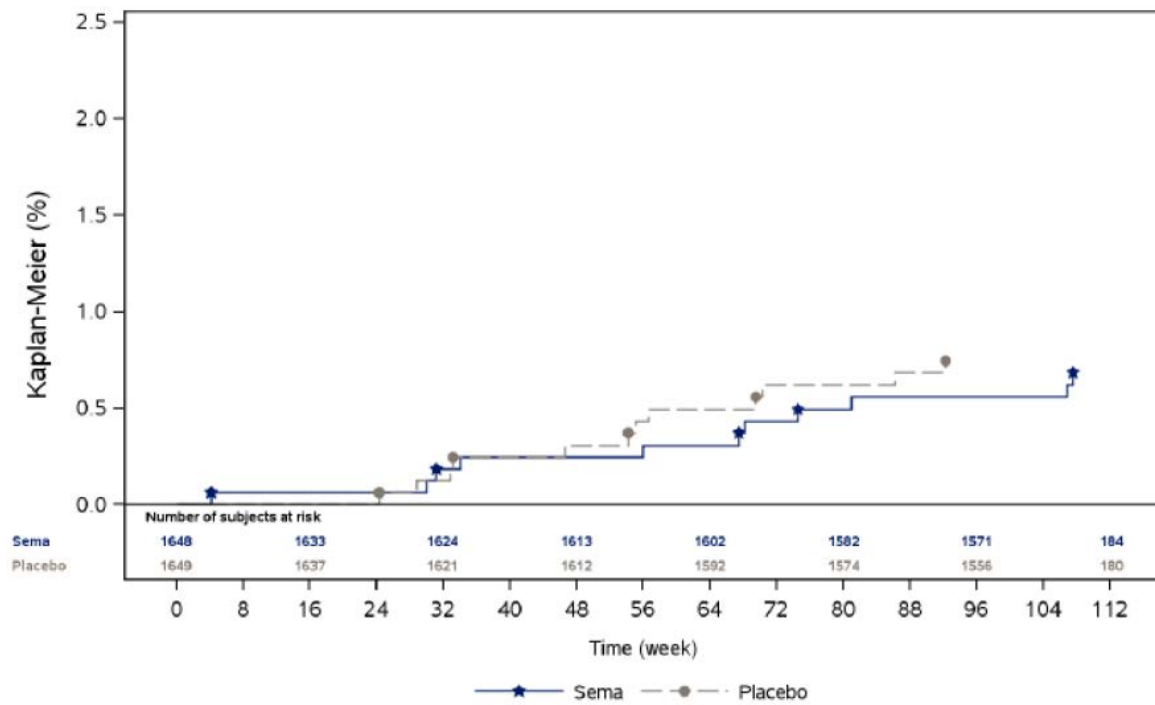
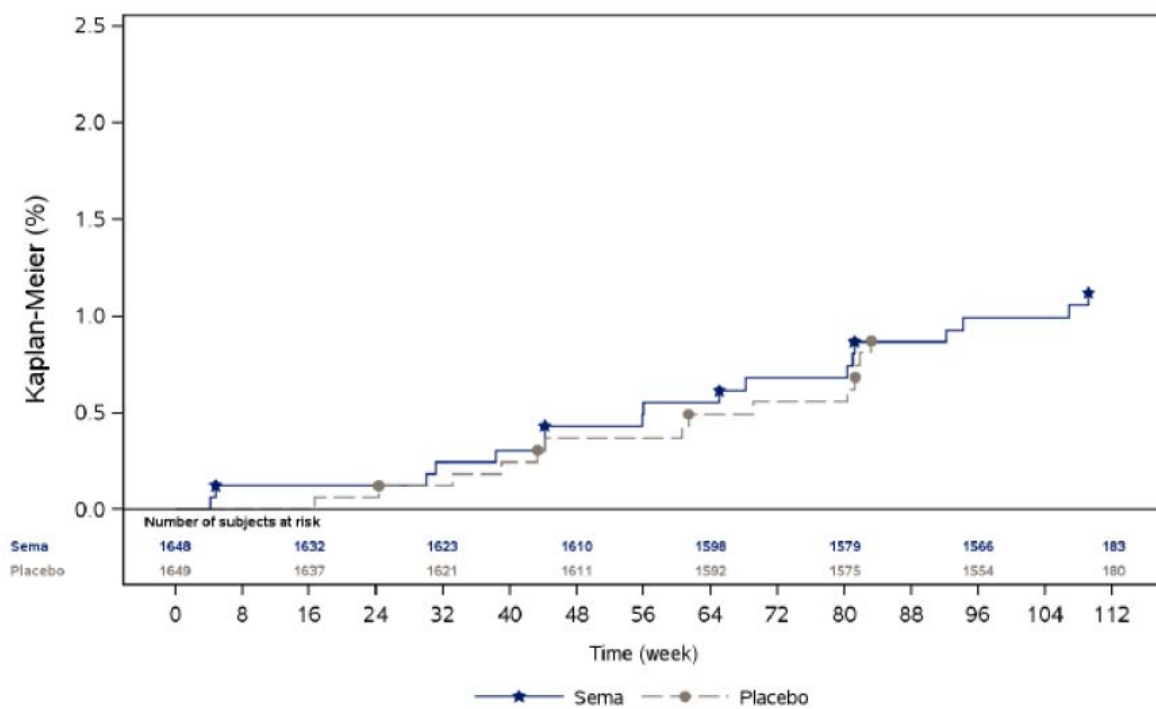


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Nierenersatztherapie



Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutscher Diabetiker Bund e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?