Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Semaglutid (Rybelsus®/Ozempic®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4 B

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 26.10.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 8
Abkürzungsverzeichnis ... 10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 14
4.2 Methodik ... 30
4.2.1 Fragestellung ... 30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 32
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 39
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 41
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 45
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 45
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität eingeschlossener Endpunkte ... 46
4.2.5.2.2.1 Mortalität ... 48
4.2.5.2.2.2 Morbidität ... 49
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 52
4.2.5.2.2.4 Sicherheit ... 54
4.2.5.2.2.5 Validität der patientenrelevanten Endpunkte ... 61
4.2.5.2.2.6 Statistische Methoden ... 61
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 64
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 85
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 87
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 88

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 90
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 101
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 102
4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT ... 105
4.3.1.3.1.1 Mortalität ... 108
4.3.1.3.1.2 Morbidität ... 113
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 127
4.3.1.3.1.4 Sicherheit ... 140
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 171
4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen ... 176
4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ... 179
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 181
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 182
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 182
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 182
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 182
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 183
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 183
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 185
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 185
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 185
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 186
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 186
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 187
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 187
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 188
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 188
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 188
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 189
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 189
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 190
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 190
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 190
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 191
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 191
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 191
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 197

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 207
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 207
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 207
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 208
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 208
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 208
4.6 Referenzliste ... 209
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 214
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 219
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 221
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 222
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 303
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 315
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen ... 341

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung 16
Tabelle 4-2: Übersicht der direkt vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Semaglutid oral gegenüber der zVT Empagliflozin 25
Tabelle 4-3: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung 32
Tabelle 4-4: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte der Studie PIONEER 2 47
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Demographische Charakteristika 92
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Medizinische Charakteristika 93
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Begleitende antidiabetische Medikation bei Randomisierung 94
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Bestätigte Todesfälle“ 108
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Bestätigte Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Bestätigte Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „kardiovaskulärer Tod“ 110
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulärer Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111

Tabelle 4-22: Ergebnisse für kardiovaskulärer Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 112
Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ ... 113
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung des HbA_{1c}-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Änderung des HbA_{1c}-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 115
Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Änderung des Körpergewichts“ ... 118
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung des Körpergewichts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 119
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Änderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 120
Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse“ ... 123
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 124
Tabelle 4-31: Ergebnisse für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 124
Tabelle 4-32: Operationalisierung von „SF-36v2“ ... 127
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials des SF-36v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128
Tabelle 4-34: Rücklaufquoten des SF-36v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Änderung des SF-36v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 130
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Anteil der Responder für den SF-36v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 138
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ ... 140
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 142
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 144
Tabelle 4-40: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 145
Tabelle 4-41: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 148
Tabelle 4-42: Ergebnisse für SUEs nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 151
Tabelle 4-43: Ergebnisse für SUEs nach MedDRA PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 152

Tabelle 4-44: Ergebnisse für UEs nach Schweregrad nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152
Tabelle 4-45: Ergebnisse für UEs nach Schweregrad nach MedDRA PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von UEs nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „UEs von speziellem Interesse“ 163
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UEs von speziellem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Pankreatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 167
Tabelle 4-51: Ergebnisse für diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167
Tabelle 4-52: Einzelbefunde für diabetische Retinopathien und assoziierte Komplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Neoplasie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Tabelle 4-54: Ergebnisse für akute Nierenschädigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Tabelle 4-55 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 173
Tabelle 4-56: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Abstammung pro Endpunkt (PIONEER 2) 176
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht (w / m) für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ 179
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Jegliche UEs – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ 180
Tabelle 4-59: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 181
Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 183
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 183
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 184
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 184
Tabelle 4-64: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 184
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 186
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 187
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 187

Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 187
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 190
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 190
Tabelle 4-71: Definition der Evidenzstufen nach AM-NutzenV [18]..... 191
Tabelle 4-72: Qualitative Ergebnissicherheit, Aussagesicherheit und Zielgrößenkategorie für patientenrelevante Endpunkte in PIONEER 2..... 194
Tabelle 4-73: Übersicht der direkt vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Semaglutid oral gegenüber der zVT Empagliflozin..... 198
Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 207
Tabelle 4-75: Suchstrategie für RCT in Medline..... 215
Tabelle 4-76: Suchstrategie für RCT in EMBASE..... 216
Tabelle 4-77: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries..... 217
Tabelle 4-78: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern..... 219
Tabelle 4-79: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)..... 221
Tabelle 4-80: Liste der ausgeschlossenen Studien..... 222
Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PIONEER 2 303
Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PIONEER 2..... 316

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Abbildung 4-2: Pfade für ausgewählte medizinische Ereignisse von besonderem Interesse für die Adjudizierung 98

Abbildung 4-3: Beobachtete Änderung des HbA_{1c}-Wertes während der randomisierten Behandlung in der Studie PIONEER 2. Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Zahlen in der unteren Zeile geben die Anzahl der Patienten an, die zum jeweiligen Mittelwert beigetragen haben. 116

Abbildung 4-4: Beobachtete Änderung des Körpergewichts während der randomisierten Behandlung in der Studie PIONEER 2. Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Zahlen in der unteren Zeile geben die Anzahl der Patienten an, die zum jeweiligen Mittelwert beigetragen haben. 121

Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf des PCS des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben. 132

Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben. 133

Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Körperliche Rollenfunktion“ des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben. 133

Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Körperliche Schmerzen“ des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben. 134

Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Allgemeiner Gesundheitszustand“ des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben. 134

Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf des MCS des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben. 135

Abbildung 4-11: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Vitalität“ des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben. 136

Abbildung 4-12: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Soziale Funktionsfähigkeit“ des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben. 136

Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Emotionale Rollenfunktion“ des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben. 137

Abbildung 4-14: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Mentaler Gesundheitszustand“ des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben. 137

Abbildung 4-15: Prävalenz von UEs, die der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ zugeordnet wurden, über den Studienverlauf. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten für die Darstellung beigetragen haben. 148

Abbildung 4-16: UEs, die der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ zugeordnet wurden, nach Schweregrad 156

Abbildung 4-17: Ergebnisse der Augenuntersuchung 169

Abbildung 4-18: CONSORT-Flow-Chart zur Studie PIONEER 2..... 314

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE-Hemmer	*Angiotensin-Converting-Enzyme*-Hemmer
ACVB	Koronararterien-Bypass-Operation
ADA	*American Diabetes Association*
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arztinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
AST	Aspartat-Aminotransferase
BL	Baseline
BMI	Body Mass Index
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CS	Klinisch signifikant
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMP	Disease-Management-Programm
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
EAC	Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee*)
eCRF	*Electronic case report form*
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelkommission *(European Medicines Agency)*
EoT	*End of Treatment*
EPAR	*European Public Assessment Report*
EU	Europäische Union
FAS	*Full analysis set*
FDA	Food and Drug Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	*Glucagon-like Peptide 1*

Abkürzung	**Bedeutung**
ICH	*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	*Intention to Treat*
IU	*International Unit*
IV/WRS	*Interactive Voice-/Web Response-System*
KI	Konfidenzintervall
KHK	Koronare Herzkrankheit
MACE	Schweres kardiovaskuläres Ereignis *(Major Adverse Cardiovascular Event)*
MCS	Psychische Summenskala (*Mental Component Score*)
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MID	*Minimal Important Difference* (minimale klinische relevante Differenz)
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert
NCS	Nicht klinisch signifikant
NPDR	Nicht proliferative diabetische Retinopathie
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA-Klasse	*New York Heart Association*
OR	*Odds Ratio*
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
PCS	Körperliche Summenskala *(Physical Component Summary)*
PG	Plasmaglucosespiegel
PP	*Per Protocol*
PT	Bevorzugter Begriff nach MedDRA (*Preferred Term*)
qd	1 x täglich
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert Koch Institut
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SAS	*Safety Analysis Set*
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler

Abkürzung	**Bedeutung**
SF-36v2	*36-Item Short Form Version 2*
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2 Inhibitoren	Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (*Sodium glucose cotransporter-2*)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	*Standardised MedDRA Queries*
SOC (MedDRA)	Systemorganklasse nach MedDRA *(System Organ Class)*
SoC	Patientenindividuelle Hintergrundtherapie gemäß den entsprechenden Leitlinien (*Standard of Care*)
STE	*Surrogate Threshold Effect*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
ULN	*Upper Limit of Normal*
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
(N)STEMI	*(Non-)ST-elevation Acute Myocardial Infarction*

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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

> Was ist der medizinische Zusatznutzen von Semaglutid oral in der zugelassenen Dosierung zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Typ 2 Diabetes mellitus bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität und zusätzlich zu einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie?

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Semaglutid in der Kombinationstherapie mit einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungs-verordnung Vorgangsnummer 2019-B-110) Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder* Metformin + Empagliflozin *oder* Metformin + Liraglutid[1] *oder* Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist, bestimmt [1, 2].

Der Zusatznutzen von Semaglutid wird im vorliegenden Modul 4B gegenüber der Kombination Metformin + Empagliflozin untersucht. Gemäß Kapitel 5 § 6 Abs. 4 Verfahrensordnung des G-BA kann bei Vorliegen mehrerer gleichwertiger Alternativen für die zweckmäßige Vergleichstherapie der Zusatznutzen gegenüber einer der Alternativen nachgewiesen werden. Die Novo Nordisk Pharma GmbH wählt für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid oral bei T2DM-Patienten, die mit einer Zweifachtherapie behandelt werden, daher die Vergleichstherapie Metformin + Empagliflozin.

Zugelassene Dosierungen für Semaglutid oral sind 3 mg, 7 mg und 14 mg 1 x täglich. Die Startdosierung von 3 mg Semaglutid oral stellt dabei keine Erhaltungsdosis dar [3].

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

Datenquellen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Semaglutid oral zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in der Zweifachkombination wurde die Studie NN9924-4223 (PIONEER 2) identifiziert und herangezogen.

PIONEER 2 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multinationale und multizentrische Studie zur Untersuchung der blutzuckersenkenden und gewichtsreduzierenden Wirksamkeit der Behandlung mit Semaglutid oral bei Patienten mit T2DM. Die Studie wies eine randomisierte Behandlungsphase von 52 Wochen auf, in der die Patienten entweder mit Semaglutid oral + Metformin oder mit Empagliflozin + Metformin behandelt wurden.

Die randomisierte Behandlungsphase fing mit einer 8-wöchigen Phase der Dosiseskalation an. Während dieser Phase wurden die Dosis im Semaglutid-Arm von 3 mg in den ersten 4 Wochen über 7 mg in den zweiten 4 Wochen auf 14 mg angehoben. Im Empagliflozin-Arm erhielten die Patienten während der gesamten Eskalationsphase eine Dosis von 10 mg, die anschließend auf die Erhaltungsdosis von 25 mg angehoben wurde. Bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase nach 52 Wochen verblieben die Patienten auf der jeweiligen Erhaltungsdosis. Über den gesamten Behandlungszeitraum erhielten die Patienten zusätzlich zu Semaglutid oral bzw. Empagliflozin Metformin. Alle eingeschlossenen Patienten hatten bereits vor Studienbeginn Metformin in maximal verträglicher Dosis oder in einer Dosis von ≥ 1.500 mg erhalten. Die vor Studienbeginn erhaltene Dosis sollte während der randomisierten Behandlung beibehalten werden.

Der primäre Endpunkt der Studie war die „Änderung des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen". Neben dem primären Endpunkt wurde auch der sekundäre Endpunkt „Änderung des Körpergewichts nach 26 Wochen" konfirmatorisch getestet. Unterstützende sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Änderung des HbA_{1c}-Wertes und des Körpergewichts nach 52 Wochen sowie die Änderung im *Physical Component Score* und im *Mental Component Score* des Lebensqualitätsfragebogens SF-36v2.

Eine bibliographische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern ergaben keine weiteren relevanten Studien im Anwendungsgebiet, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid oral herangezogen werden können.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

		Einschlusskriterium		**Ausschlusskriterium**
Patienten-population	E1	Erwachsene Patienten mit T2DM, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle durch ein blutzuckersenkendes Arzneimittel (außer Insulin), zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität, ein weiteres blutzuckersenkendes Arzneimittel benötigen	A1	Andere Indikation als E1
Intervention	E2	Semaglutid in Kombination mit einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) in der jeweils zugelassenen Dosierung	A2	Andere Intervention als E2
Komparator	E3	**Metformin** in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder Metformin in Kombination mit Empagliflozin in jeweils zugelassener Dosierung und Anwendung[1] **Metformin:** ≥ 1.500 mg oder maximal tolerierte Dosis **Glibenclamid:** 1,75 bis 10,5 mg/Tag **Glimepirid:** 1,0 mg bis 6,0 mg/Tag **Empagliflozin:** 10 mg oder 25 mg/Tag	A3	Andere Vergleichsintervention als A3
Endpunkte	E4	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: Gesamtmortalität Morbidität, u. a. • Kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt) • Mikrovaskuläre Ereignisse (Nephropathie, diabetische Retinopathie) Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit	A4	Keine Angaben zu mindestens einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT)	A5	Studie ist keine RCT
Studiendauer	E6	Studiendauer von mindestens 24 Wochen	A6	Studien kürzer als E6
Publikations-typ	E7	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne ausführliche Ergebnis-berichte, Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
Sprache	E8	Deutsch oder Englisch	A8	Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch

Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1: Da von einer Kombinationstherapie mit Metformin in der Intervention ausgegangen wird, kommt Humaninsulin als zVT (bei Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) nicht in Frage.	

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

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

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

Die Ergebnisse der Studie PIONEER 2 hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Semaglutid oral werden in Abschnitt 4.3.1.3 für jeden patientenrelevanten Endpunkt tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben. Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden für kontinuierliche Endpunkte die Mittelwertdifferenz und standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges‘ g), für dichotome Endpunkte das relative Risiko, die Odds Ratio und die absolute Risikodifferenz berechnet und dargestellt. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse war nicht durchführbar, da es sich bei PIONEER 2 um die einzige relevante Studie handelt.

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Semaglutid oral + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Empagliflozin + Metformin basieren auf der pivotalen Studie PIONEER 2. Es wurden die patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien *Mortalität*, *Morbidität*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* dargestellt.

Medizinischer Nutzen

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Semaglutid oral ist mit der Zulassung des Arzneimittels Rybelsus® durch die Europäische Kommission bereits nachgewiesen.

Medizinischer Zusatznutzen

Mortalität

Bestätigte Todesfälle

Im Verlauf der Studie trat ein einziger Todesfall auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von Todesfällen zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin wurde nicht festgestellt. Der Todesfall trat unter der Behandlung mit Empagliflozin auf.

RR [95 % KI]; p-Wert: 0,33 [0,01; 8,14]; 0,3708

Kardiovaskulärer Tod

Im Verlauf der Studie trat ein einziger Todesfall auf, der vom EAC als Tod unklarer Ursache und somit entsprechend der Operationalisierung des Endpunkts als kardiovaskulärer Tod erfasst wurde. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von kardiovaskulären Todesfällen zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin wurde nicht festgestellt. Der kardiovaskuläre Todesfall trat unter der Behandlung mit Empagliflozin auf.

RR [95 % KI]; p-Wert: 0,33 [0,01; 8,14]; 0,3708

Morbidität

Änderung des HbA_{1c}-Wertes

Die Mittelwertdifferenz (MWD) der Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline zu Woche 52 zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin betrug -0,40 [-0,54; -0,27] Prozentpunkte. Dies entspricht einer statistisch signifikant stärkeren Reduktion des HbA_{1c}-Wertes unter Semaglutid oral im Vergleich zu Empagliflozin. Der beobachtete signifikante Vorteil von Semaglutid oral ist klinisch relevant, da das 95 %-Konfidenzintervall des Hedges‘ g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt.

MWD [95 % KI]; p-Wert: -0,40 [-0,54; -0,27]; **< 0,0001**

Hedges‘ g [95 % KI]: -0,35 [-0,49; -0,21]

Änderung des Körpergewichts

Die Mittelwertdifferenz der Änderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 52 zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin betrug -0,18 [-0,88; 0,53] kg. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

MWD [95 % KI]; p-Wert: -0,18 [-0,88; 0,53]; 0,6231

Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse

Im Verlauf der Studie traten bei insgesamt 11 Patienten Ereignisse auf, die vom EAC als kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (UE) erfasst wurden. Von diesen 11 Ereignissen traten 5 unter Semaglutid oral und 6 unter Empagliflozin auf. Hinsichtlich der Gesamtrate EAC-bestätigter unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse gibt es demnach keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin.

RR [95 % KI]; p-Wert: 0,83 [0,26; 2,70]; 0,8282

Das EAC erfasste Ereignisse der Kategorien akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläres Ereignis und Herzinsuffizienz als kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse. Bei separater Betrachtung dieser Ereigniskategorien zeigt sich, dass zerebrovaskuläre Ereignisse unter Semaglutid oral statistisch signifikant seltener auftraten als unter Empagliflozin. Während unter Semaglutid oral bei keinem Patienten ein zerebrovaskuläres Ereignis auftrat, wurden unter Empagliflozin 4 Patienten mit derartigen Ereignissen beobachtet.

RR [95 % KI]; p-Wert: 0,11 [0,01; 2,05]; **0,0460**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 – PCS

Die Mittelwertdifferenz der Änderung des PCS von Baseline zu Woche 52 zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin betrug -1,00 [-1,88; -0,12]. Dies entspricht einer statistisch signifikant geringeren Steigerung des PCS unter Semaglutid oral im Vergleich zu Empagliflozin (p = 0,0263). Der beobachtete Nachteil von Semaglutid oral hinsichtlich der Änderung des PCS in Woche 52 ist gemäß der standardisierten Mittelwertdifferenz klinisch nicht relevant, da das 95 %-Konfidenzintervall des Hedges‘ g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag.

MWD [95 % KI]; p-Wert: -1,00 [-1,88; -0,12]; **0,0263**

Hedges‘ g [95 % KI]: -0,14 [-0,28; -0,00]

SF-36v2 – MCS

Die Mittelwertdifferenz der Änderung des MCS von Baseline zu Woche 52 zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin betrug 0,20 [-0,93; 1,33]. Dieser numerische Vorteil von Semaglutid oral gegenüber Empagliflozin ist jedoch nicht statistisch signifikant.

MWD [95 % KI]; p-Wert: 0,20 [-0,93; 1,33]; 0,7240

Sicherheit

Jegliche UEs

Im Verlauf der Studie trat unter Semaglutid oral bei 71,2 % und unter Empagliflozin bei 69,4 % der eingeschlossenen Patienten mindestens ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

RR [95 % KI]; p-Wert: 1,03 [0,94; 1,12]; 0,5929

Unter Semaglutid oral traten laut der Auswertung auf Ebene der Systemorganklassen nach MedDRA (SOC) bei signifikant mehr Patienten UEs der SOC „Gastrointestinale Erkrankung“ (RR [95 % KI]: 2,87 [2,20; 3,75]; p < 0,0001) auf als unter Empagliflozin, wohingegen unter Empagliflozin signifikant mehr Patienten von UEs der SOCs „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (RR [95 % KI]: 0,78 [0,62; 0,97]; p-Wert: 0,0248) sowie „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (RR [95 % KI]: 0,58 [0,36; 0,92]; p-Wert: 0,0185) betroffen waren.

UEs, die der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ zugeordnet wurden, traten insbesondere in den ersten Behandlungswochen unter Semaglutid oral häufiger auf als unter Empagliflozin. Die gastrointestinalen UE unter Semaglutid oral sind vorübergehend; so wurde ab Woche 12 der Behandlung beobachtet, dass die Prävalenz der gastrointestinalen UEs stetig zurückging und sich der Prävalenz dieser Ereignisse unter Empagliflozin annäherte. Schwere gastrointestinale UEs waren zudem in beiden Behandlungsgruppen selten: So war unter Semaglutid oral der weitaus größte Teil der gastrointestinalen UEs (ca. 95 %) mild oder moderat.

Laut der Auswertung auf PT-Ebene traten unter Semaglutid oral bei signifikant mehr Patienten als unter Empagliflozin die UEs „Bauch aufgetrieben“, „Schmerzen Oberbauch“, „Obstipation“, „Appetit vermindert“, „Diarrhoe“, „Dyspepsie“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ auf. Demgegenüber traten unter Semaglutid oral bei signifikant weniger Patienten als unter Empagliflozin die UEs „Balanoposthitis“, „Grippe“, „Pollakisurie“ und „Polyurie“ auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende UEs wurden unter Semaglutid oral bei 6,8 % und unter Empagliflozin bei 9,0 % der Patienten beobachtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant.

RR [95 % KI]; p-Wert: 0,75 [0,47; 1,21]; 0,2478

In keiner SOC und bei keinem PT wurden in der Studie 10 oder mehr Patienten erfasst, bei denen ein der jeweiligen SOC oder dem jeweiligen PT zugeordnetes SUE auftrat.

Therapieabbruch aufgrund von UEs

Unter Semaglutid oral brachen 10,7 % der Patienten die Therapie aufgrund von UEs ab, wohingegen dieser Anteil unter Empagliflozin 4,4 % betrug. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

RR [95 % KI]; p-Wert: 2,44 [1,43; 4,15]; **0,0008**

Ausschlaggebend für den höheren Anteil der Therapieabbrüche aufgrund von UEs unter Semaglutid oral waren insbesondere gastrointestinale unerwünschte Ereignisse der Kategorien Übelkeit, Erbrechen und Abdominalschmerz, die unter Semaglutid oral häufiger auftraten als unter Empagliflozin. Andere UEs waren in beiden Behandlungsarmen nur vereinzelt für einen vorzeitigen Therapieabbruch verantwortlich.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Hypoglykämien

Im Verlauf der Studie traten keine schweren Hypoglykämien auf. Symptomatische Hypoglykämien waren ebenfalls selten. Sie traten unter Semaglutid oral bei 8 Patienten und unter Empagliflozin bei 7 Patienten auf, sodass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.

RR [95 % KI]; p-Wert: 1,14 [0,42; 3,11]; 1,0000

Pankreatitis

Eine Pankreatitis wurde insgesamt unter Semaglutid oral bei 2 Patienten und unter Empagliflozin bei 1 Patienten beobachtet. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant.

RR [95 % KI]; p-Wert: 2,00 [0,18; 21,92]; 0,6830

Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen

Diabetische Retinopathien und assoziierte Komplikationen traten unter Semaglutid oral bei 14 Patienten und unter Empagliflozin bei 5 Patienten auf. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

RR [95 % KI]; p-Wert: 2,79 [1,02; 7,68]; **0,0390**

Die aufgetretenen diabetischen Retinopathien oder assoziierte Komplikationen wurden gemäß MedDRA im Rahmen der UE erhoben und in insgesamt 17 Fällen dem PT „Diabetische Retinopathie“ und in jeweils 1 Fall den PTs „Sehschärfe vermindert“ und „Netzhautblutung“ zugeordnet. Die verminderte Sehschärfe wurde unter Semaglutid oral beobachtet. Die Netzhautblutung als klinisch relevante Nebenwirkung wurde unter Empagliflozin beobachtet. Unter Semaglutid oral wurden 12 von 14 erfassten Ereignissen von den Prüfärzten als nicht

proliferative diabetische Retinopathie eingestuft, unter Empagliflozin war dies für 4 von 5 Ereignissen der Fall. Für alle erfassten Ereignisse hielten die Prüfärzte eine weitere Beobachtung für ausreichend; bei keinem Patienten wurde eine medizinische Intervention zur Behandlung der Retinopathie oder der assoziierten Komplikation eingeleitet.

Neoplasie

Eine Neoplasie wurde insgesamt unter Semaglutid oral bei 24 Patienten und unter Empagliflozin bei 13 Patienten beobachtet. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant.

RR [95 % KI]; p-Wert: 1,84 [0,95; 3,57]; 0,0913

Akute Nierenschädigung

Eine akute Nierenschädigung wurde insgesamt unter Semaglutid oral bei 2 Patienten und unter Empagliflozin bei 1 Patienten beobachtet. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant.

RR [95 % KI]; p-Wert: 2,00 [0,18; 21,92]; 0,6830

Effektmodifikation in Subgruppen

Bei der Beurteilung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollte die mit multiplem Testen in Zusammenhang stehende α-Fehler-Kumulierung, die die Zunahme der Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art (falsch positive Testergebnisse) beschreibt, berücksichtigt werden. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen, wie hier durch die Durchführung der Vielzahl an Interaktionstests, eine gewisse Anzahl der Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führen. Bei der Interpretation der Resultate sollten zudem auch kleine Fallzahlen innerhalb der Subgruppen berücksichtigt werden.

Für das vorliegende Dossier wurden insgesamt 144 Tests auf Interaktion durchgeführt. 5 % der Tests, d. h. 7 Interaktionstests, sind somit potenziell falsch positiv. 2 der Tests weisen einen p-Wert < 0,05 auf, d. h. die Anzahl positiver Interaktionstests liegt damit unter der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl. Außerdem zeigte sich für keines der untersuchten Subgruppenmerkmale ein konsistenter Effekt über mehrere Endpunkte hinweg. Damit ist die Aussagekraft der vorliegenden positiven Interaktions-p-Werte als gering einzuschätzen. Aus diesem Grund wird insgesamt nicht von einer Modifikation des in der Studie PIONEER 2 beobachteten Behandlungseffekts durch eines der betrachteten Subgruppenmerkmale ausgegangen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergeben sich aus der einzigen für die Nutzenbewertung in Teilanwendungsgebiet B relevanten Studie PIONEER 2 Vorteile von Semaglutid gegenüber der zVT Empagliflozin hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c}-Wertes sowie der Reduktion des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse. Zudem traten die für SGLT-2 Inhibitoren typischen Nebenwirkungen (Infektionen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie der Genitalorgane) unter Semaglutid seltener auf als unter Empagliflozin. Die für GLP-1 Rezeptoragonisten typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen traten hingegen unter Semaglutid häufiger auf als unter Empagliflozin.

In der Studie PIONEER 2 trat parallel zu einer Reduktion des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse eine gemäß Hedges‘ g klinisch relevante Reduktion des HbA_{1c}-Wertes auf. Insgesamt wurden in der Studie PIONEER 2 nur wenige zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Dies beschränkt die Aussagesicherheit der Ergebnisse trotz des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Semaglutid und trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials des Endpunkts. Die Ergebnisse zu zerebrovaskulären Ereignissen werden allerdings durch die Ergebnisse aus den kardiovaskulären Endpunktstudien mit Semaglutid gestützt. Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen zur Änderung des HbA_{1c}-Wertes und zu zerebrovaskulären Ereignissen ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zVT Empagliflozin.

Hinsichtlich der Sicherheit steht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen unter Semaglutid einem erhöhten Risiko für Infektionen und Erkrankungen der Nieren/ Harnwege und Genitalorgane unter Empagliflozin gegenüber. Sowohl die unter Semaglutid vermehrt auftreten-den gastrointestinalen UEs als auch die unter Empagliflozin häufigeren Infektionen und Erkrankungen der Nieren/Harnwege und Genitalorgane sind insgesamt als nicht schwerwiegende Nebenwirkungen der Therapie zu betrachten. Da derartige nicht schwerwiegende Nebenwirkungen unter Semaglutid häufiger zum Therapieabbruch führten, die unter Empagliflozin häufiger auftretenden Nebenwirkungen jedoch ebenfalls als patientenrelevant anzusehen sind, ergibt sich hinsichtlich der Sicherheit insgesamt weder ein Zusatznutzen noch ein Schadenspotenzial durch Semaglutid.

Im Vergleich von Semaglutid oral und Empagliflozin steht somit die Vermeidung von schwerwiegenden Folgekomplikationen (zerebrovaskuläre Ereignisse), die parallel mit einer Reduktion des HbA_{1c}-Wertes auftraten, und nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Infektionen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege und Genitalorgane) einer Steigerung von anderen nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) gegenüber. Daraus ergibt sich in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin gegenüber der zVT Empagliflozin + Metformin, da der Nachteil hinsichtlich des erhöhten Risikos von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt die Vorteile hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender zerebrovaskulärer Folgekomplikationen, der Reduktion des

HbA_{1c}-Wertes und der Vermeidung von nicht schwerwiegenden Infektionen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege nicht in Frage stellt.

Tabelle 4-2 zeigt eine Übersicht des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid oral + Metformin gegenüber Empagliflozin + Metformin in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten sowie die zugrunde liegenden Ergebnisse der Studie PIONEER 2.

In der Gesamtschau ergeben sich aus der einzigen für die Nutzenbewertung in Teilanwendungsgebiet B relevanten Studie PIONEER 2 Vorteile von Semaglutid gegenüber der zVT Empagliflozin hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c}-Wertes sowie der Reduktion des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse. Zudem traten die für SGLT-2 Inhibitoren typischen Nebenwirkungen (Infektionen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie der Genitalorgane) unter Semaglutid seltener auf als unter Empagliflozin. Die für GLP-1 Rezeptoragonisten typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen traten hingegen unter Semaglutid häufiger auf als unter Empagliflozin.

In der Studie PIONEER 2 trat parallel zu einer Reduktion des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse eine gemäß Hedges‘ g klinisch relevante Reduktion des HbA_{1c}-Wertes auf. Insgesamt wurden in der Studie PIONEER 2 nur wenige zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Dies beschränkt die Aussagesicherheit der Ergebnisse trotz des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Semaglutid und trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials des Endpunkts. Die Ergebnisse zu zerebrovaskulären Ereignissen werden allerdings durch die Ergebnisse aus den kardiovaskulären Endpunktstudien mit Semaglutid gestützt. Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen zur Änderung des HbA_{1c}-Wertes und zu zerebrovaskulären Ereignissen ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zVT Empagliflozin.

Hinsichtlich der Sicherheit steht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen unter Semaglutid einem erhöhten Risiko für Infektionen und Erkrankungen der Nieren/ Harnwege und Genitalorgane unter Empagliflozin gegenüber. Sowohl die unter Semaglutid vermehrt auftretenden gastrointestinalen UEs als auch die unter Empagliflozin häufigeren Infektionen und Erkrankungen der Nieren/Harnwege und Genitalorgane sind insgesamt als nicht schwerwiegende Nebenwirkungen der Therapie zu betrachten. Da derartige nicht schwerwiegende Nebenwirkungen unter Semaglutid häufiger zum Therapieabbruch führten, die unter Empagliflozin häufiger auftretenden Nebenwirkungen jedoch ebenfalls als patientenrelevant anzusehen sind, ergibt sich hinsichtlich der Sicherheit insgesamt weder ein Zusatznutzen noch ein Schadenspotenzial durch Semaglutid.

Im Vergleich von Semaglutid oral und Empagliflozin steht somit die Vermeidung von schwerwiegenden Folgekomplikationen (zerebrovaskuläre Ereignisse), die parallel mit einer Reduktion des HbA_{1c}-Wertes auftraten, und nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Infektionen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege und Genitalorgane) einer Steigerung von anderen nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) gegenüber. Daraus ergibt sich in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Semaglutid + Metformin gegenüber der zVT Empagliflozin + Metformin, da der Nachteil hinsichtlich des erhöhten Risikos von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt die Vorteile hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender zerebrovaskulärer Folgekomplikationen, der Reduktion des HbA_{1c}-Wertes und der Vermeidung von nicht schwerwiegenden Infektionen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege nicht in Frage stellt.

Tabelle 4-2: Übersicht der direkt vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Semaglutid oral gegenüber der zVT Empagliflozin

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß[1] [95 %-KI]** **p-Wert**	**Zusatznutzen** **Ausmaß**	**Wahrscheinlichkeit**
Mortalität			
Bestätigte Todesfälle[1,2]	RR: 0,33 [0,01; 8,14] OR: 0,33 [0,01; 8,17] RD: -0,24 [-0,72; 0,23] p = 0,3708	Zusatznutzen nicht belegt	-
Kardiovaskulärer Tod[1,2]	RR: 0,33 [0,01; 8,14] OR: 0,33 [0,01; 8,17] RD: -0,24 [-0,72; 0,23] p = 0,3708	Zusatznutzen nicht belegt	-
Morbidität			
Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 52	MWD: -0,40 [-0,54; -0,27] p < 0,0001 H‘ g: -0,35 [-0,49; -0,21]	**Gering**	**Hinweis**
Änderung des Körpergewichts bis Woche 52	MWD: -0,18 [-0,88; 0,53] p = 0,6231	Zusatznutzen nicht belegt	-

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß[1] [95 %-KI]** **p-Wert**	**Zusatznutzen** **Ausmaß**	**Wahrscheinlichkeit**
Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse			
Alle kardiovaskulären unerwünschten Ereignisse[1,2]	RR: 0,83 [0,26; 2,70] OR: 0,83 [0,25; 2,74] RD: -0,25 [-1,82; 1,33] p = 0,8282	Zusatznutzen nicht belegt	-
Akutes Koronarsyndrom[1,2]	RR: 3,99 [0,45; 35,55] OR: 4,02 [0,45; 36,12] RD: 0,73 [-0,33; 1,79] p = 0,2472	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zerebrovaskuläre Ereignisse[1,2]	RR: 0,11 [0,01; 2,05] OR: 0,11 [0,01; 2,05] RD: -0,98 [-1,93; -0,02] p = 0,0460	**Nicht quantifizierbar**	**Anhaltspunkt**
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz[1,2]	RR: 2,00 [0,18; 21,92] OR: 2,00 [0,18; 22,14] RD: 0,24 [-0,58; 1,07] p = 0,6830	Zusatznutzen nicht belegt	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36v2			
PCS	MWD: -1,00 [-1,88; -0,12] p = 0,0263 H‘ g: -0,14 [-0,28; -0,00]	Zusatznutzen nicht belegt	-
PCS – Responder[1] (MID = 3,8)	RR: 0,88 [0,70; 1,10] OR: 0,84 [0,61; 1,14] RD: -3,69 [-10,08; 2,71] p = 0,2655	Zusatznutzen nicht belegt	-
MCS	MWD: 0,20 [-0,93; 1,33] p = 0,7240	Zusatznutzen nicht belegt	-
MCS – Responder[1] (MID = 4,6)	RR: 1,08 [0,84; 1,39] OR: 1,11 [0,79; 1,54] RD: 1,83 [-4,20; 7,87] p = 0,5554	Zusatznutzen nicht belegt	-
Sicherheit			
Gesamtrate			
Jegliche UEs[1]	RR: 1,03 [0,94; 1,12] OR: 1,09 [0,81; 1,47] RD: 1,78 [-4,47; 8,04] p = 0,5929	Zusatznutzen nicht belegt	-

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß[1] [95 %-KI]** **p-Wert**	**Zusatznutzen** **Ausmaß**	 **Wahrscheinlichkeit**
Schwerwiegende UEs[1]	RR: 0,75 [0,47; 1,21] OR: 0,74 [0,44; 1,23] RD: -2,22 [-5,92; 1,48] p = 0,2478	Zusatznutzen nicht belegt	-
Therapieabbruch aufgrund von UEs[1]	RR: 2,44 [1,43; 4,15] OR: 2,61 [1,48; 4,60] RD: 6,33 [2,74; 9,93] **p = 0,0008**	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**
UEs nach SOC[3]			
Jegliche UEs – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts[1]	RR: 2,87 [2,20; 3,75] OR: 4,16 [2,96; 5,85] RD: 26,55 [20,72; 32,39] p < 0,0001	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen[1]	RR: 0,78 [0,62; 0,97] OR: 0,70 [0,52; 0,95] RD: -7,15 [-13,31; -0,99] p = 0,0248	Zusatznutzen nicht belegt	-
Jegliche UEs – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege[1]	RR: 0,58 [0,36; 0,92] OR: 0,55 [0,33; 0,91] RD: -4,66 [-8,50; -0,82] p = 0,0185	Zusatznutzen nicht belegt	-
UEs nach PT[3]			
Jegliche UEs – PT Bauch aufgetrieben[1]	RR: 20,95 [1,23; 356,32] OR: 21,47 [1,25; 367,65] RD: 2,44 [0,95; 3,93] p = 0,0016	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Schmerzen Oberbauch[1]	RR: 3,49 [1,42; 8,56] OR: 3,63 [1,45; 9,08] RD: 3,65 [1,22; 6,09] p = 0,0052	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Balanoposthitis[1]	RR: 0,05 [0,00; 0,81] OR: 0,05 [0,00; 0,79] RD: -2,44 [-3,94; -0,95] p = 0,0015	**gering**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Obstipation[1]	RR: 4,24 [1,44; 12,49] OR: 4,38 [1,46; 13,13] RD: 3,17 [1,02; 5,32] p = 0,0042	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß[1] [95 %-KI]** **p-Wert**	**Zusatznutzen** **Ausmaß**	**Wahrscheinlichkeit**
Jegliche UEs – PT Appetit vermindert[1]	RR: 10,47 [2,47; 44,38] OR: 10,99 [2,56; 47,16] RD: 4,63 [2,39; 6,87] p < 0,0001	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Diarrhoe[1]	RR: 2,92 [1,58; 5,39] OR: 3,11 [1,63; 5,93] RD: 6,09 [2,81; 9,37] p = 0,0004	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Dyspepsie[1]	RR: 2,99 [1,29; 6,96] OR: 3,10 [1,30; 7,38] RD: 3,41 [0,93; 5,89] p = 0,0111	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Grippe[1]	RR: 0,38 [0,17; 0,85] OR: 0,37 [0,16; 0,84] RD: -3,18 [-5,71; -0,66] p = 0,0143	**gering**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Übelkeit[1]	RR: 8,08 [4,25; 15,36] OR: 9,82 [5,01; 19,25] RD: 17,31 [13,18; 21,45] p < 0,0001	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Pollakisurie[1]	RR: 0,04 [0,00; 0,62] OR: 0,04 [0,00; 0,60] RD: -3,18 [-4,88; -1,48] p = 0,0003	**beträchtlich**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Polyurie[1]	RR: 0,04 [0,00; 0,67] OR: 0,04 [0,00; 0,66] RD: -2,93 [-4,57; -1,30] p = 0,0005	**beträchtlich**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Erbrechen[1]	RR: 4,28 [1,90; 9,62] OR: 4,53 [1,97; 10,45] RD: 5,61 [2,79; 8,42] p = 0,0001	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**
UEs von speziellem Interesse			
Schwere Hypoglykämien[1]	Es traten keine schweren Hypoglykämien auf	Zusatznutzen nicht belegt	-
Symptomatische Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl)[1]	RR: 1,14 [0,42; 3,11] OR: 1,14 [0,41; 3,18] RD: 0,24 [-1,60; 2,08] p = 1,0000	Zusatznutzen nicht belegt	-

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß[1] [95 %-KI]** **p-Wert**	**Zusatznutzen** **Ausmaß**	**Wahrscheinlichkeit**
Pankreatitis[1]	RR: 2,00 [0,18; 21,92] OR: 2,00 [0,18; 22,14] RD: 0,24 [-0,58; 1,07] p = 0,6830	Zusatznutzen nicht belegt	-
Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen[1]	RR: 2,79 [1,02; 7,68] OR: 2,86 [1,02; 8,01] RD: 2,19 [0,14; 4,25] p = 0,0390	Zusatznutzen nicht belegt	-
Neoplasie[1]	RR: 1,84 [0,95; 3,57] OR: 1,89 [0,95; 3,77] RD: 2,68 [-0,16; 5,51] p = 0,0913	Zusatznutzen nicht belegt	-
Akute Nierenschädigung[1,2]	RR: 2,00 [0,18; 21,92] OR: 2,00 [0,18; 22,14] RD: 0,24 [-0,58; 1,07] p = 0,6830	Zusatznutzen nicht belegt	-

1: Die dargestellten Effektschätzer wurden *post-hoc* nach den Anforderungen des G-BA berechnet. Alle durchgeführten *post-hoc* Analysen waren unadjustiert.

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

3: Dargestellt sind alle SOCs und PTs, in denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt wurde.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Semaglutid oral (Rybelsus®) ist von der *European Medicines Agency* (EMA) und damit auch in Deutschland seit dem 03.04.2020 zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität sowohl zur Monotherapie als auch zur Add-on-Kombinationstherapie zugelassen. In der Monotherapie ist Semaglutid oral (Rybelsus®) zugelassen, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist. In der Kombinationstherapie ist Semaglutid oral zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM zugelassen [3].

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Semaglutid oral ist mit der Zulassung durch die EMA bereits nachgewiesen [4].

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Zusatznutzen von Semaglutid oral in der Zweifachtherapie anhand der folgenden Fragestellung zu untersuchen:

> Was ist der medizinische Zusatznutzen von Semaglutid oral in der zugelassenen Dosierung zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Typ 2 Diabetes mellitus bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität und zusätzlich zu einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie?

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Semaglutid oral in der Kombinationstherapie mit einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2019-B-110) Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder* Metformin + Empagliflozin *oder* Metformin + Liraglutid[1] *oder* Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist, bestimmt [1, 2].

Der Zusatznutzen von Semaglutid oral wird im vorliegenden Modul 4B gegenüber der Kombination Metformin + Empagliflozin untersucht. In Modul 4B werden Patienten unabhängig vom Vorliegen kardiovaskulärer Erkrankungen betrachtet (für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung siehe Modul 4E). Da zudem von einer Kombinationstherapie mit Semaglutid oral + Metformin in der Intervention ausgegangen wird, kommt Humaninsulin als zVT nicht in Frage (nur bei Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation zweckmäßig). Zweckmäßige Alternativen für die im vorliegenden Modul untersuchten Patienten sind gemäß der Beratung durch den G-BA demzufolge Metformin + Sulfonylharnstoff *oder* Metformin + Empagliflozin. Gemäß Kapitel 5 § 6 Abs. 4 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann bei Vorliegen mehrerer gleichwertiger zVT-Alternativen der Zusatznutzen gegenüber einer der Alternativen nachgewiesen werden. Die Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk) wählt für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid oral bei T2DM-Patienten, die mit einer Zweifachtherapie behandelt werden, daher die Vergleichstherapie Metformin + Empagliflozin.

Zugelassene Dosierungen für Semaglutid oral sind 3 mg, 7 mg und 14 mg 1 x täglich. Die Startdosierung von 3 mg Semaglutid oral stellt dabei keine Erhaltungsdosis dar [3].

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

Patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet T2DM sind im Allgemeinen *Mortalität, Morbidität* (insbesondere die Vermeidung kardiovaskulärer und mikrovaskulärer Ereignisse), der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten, die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* (insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien). Nähere Erläuterungen finden sich im Abschnitt 4.2.2.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

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

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

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Patienten-population	E1	Erwachsene Patienten mit T2DM, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle durch ein blutzuckersenkendes Arzneimittel (außer Insulin), zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität, ein weiteres blutzuckersenkendes Arzneimittel benötigen	A1	Andere Indikation als E1
Intervention	E2	Semaglutid in Kombination mit einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) in der jeweils zugelassenen Dosierung	A2	Andere Intervention als E2
Komparator	E3	**Metformin** in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder Metformin in Kombination mit Empagliflozin in jeweils zugelassener Dosierung und Anwendung[1] **Metformin:** ≥ 1.500 mg oder maximal tolerierte Dosis	A3	Andere Vergleichsintervention als A3

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
		Glibenclamid: 1,75 bis 10,5 mg/Tag **Glimepirid:** 1,0 mg bis 6,0 mg/Tag **Empagliflozin:** 10 mg oder 25 mg/Tag		
Endpunkte	E4	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: Gesamtmortalität Morbidität, u. a. • Kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt) • Mikrovaskuläre Ereignisse (Nephropathie, diabetische Retinopathie) Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit	A4	Keine Angaben zu mindestens einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT)	A5	Studie ist keine RCT
Studiendauer	E6	Studiendauer von mindestens 24 Wochen	A6	Studien kürzer als E6
Publikations-typ	E7	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne ausführliche Ergebnis-berichte, Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
Sprache	E8	Deutsch oder Englisch	A8	Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch
1: Da von einer Kombinationstherapie mit Metformin in der Intervention ausgegangen wird, kommt Humaninsulin als zVT (bei Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) nicht in Frage.				

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Population (E1/A1)

Semaglutid s.c. (Ozempic®) ist von der EMA seit dem 08.02.2018 zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität sowohl zur Monotherapie als auch zur Add-on-Kombinationstherapie auf der Grundlage des SUSTAIN-Studienprogramms zugelassen. In der Monotherapie ist Semaglutid s.c. (Ozempic®) zugelassen, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist. In der Kombinationstherapie ist Semaglutid s.c. (Ozempic®) zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM zugelassen [5]. Die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde am 01.11.2018 durch den G-BA gestartet (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404). Der Beschluss liegt seit dem 02.05.2019 vor [6]. Die europäische Kommission hat Rybelsus® am 03.04.2020 sowohl für die Mono- als auch für die Add-on-Kombinationstherapie von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität zugelassen. In der Monotherapie ist Semaglutid oral (Rybelsus®) zugelassen, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist. In der Kombinationstherapie ist Semaglutid oral zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM zugelassen [3].

Im vorliegenden Modul 4B werden Studien berücksichtigt, die den Effekt von Semaglutid oral bei folgender Patientenpopulation untersuchen:

- Erwachsenen Patienten mit T2DM, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle durch ein blutzuckersenkendes Arzneimittel (außer Insulin) ein weiteres blutzuckersenkendes Arzneimittel zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität benötigen.

Intervention (E2/A2)

Semaglutid kann sowohl oral (Semaglutid oral – Rybelsus®) als auch subkutan (Semaglutid s.c. – Ozempic®) angewendet werden.

Semaglutid oral ist als Tablette in den Dosierungen 3 mg, 7 mg oder 14 mg 1 x täglich zugelassen [7]. Die Anfangsdosis beträgt 3 mg Semaglutid oral. Nach 1 Monat sollte die Dosis auf 7 mg 1 x täglich erhöht werden. Nach mindestens 4 Wochen mit einer Dosis von 7 mg 1 x täglich kann die Dosis auf 14 mg 1 x täglich erhöht werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern. 3 mg Semaglutid oral ist keine Erhaltungsdosis. Höhere tägliche Dosen als 14 mg werden nicht empfohlen [7].

Als subkutane Injektionslösung ist Semaglutid in der Dosierung 0,25 mg, 0,5 mg oder 1,0 mg 1 x wöchentlich zugelassen [8]. Die Anfangsdosis beträgt 0,25 mg Semaglutid. Nach 4 Wochen sollte die Dosis auf 0,5 mg angepasst werden. Nach mindestens 4 Wochen mit einer Dosis von 0,5 mg 1 x wöchentlich kann die Dosis weiter auf 1 mg pro Injektion erhöht werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels weiter zu verbessern. 0,25 mg Semaglutid ist keine Erhaltungsdosis. Im vorliegenden Dossier werden daher Studien eingeschlossen, die den Effekt von Semaglutid oral in der therapeutischen Dosierung von 7 mg oder 14 mg, jeweils 1 x täglich, untersuchen und Studien, die den Effekt von Semaglutid s.c. in der therapeutischen Dosierung von 0,5 mg oder 1,0 mg, jeweils 1 x wöchentlich, untersuchen.

Mögliche Kombinationspartner von Semaglutid in der Zweifachtherapie sind Metformin (bzgl. der Dosierung s. unten), Sulfonylharnstoffe (bzgl. der Dosierung s. unten), DPP-4 Inhibitoren, SGLT-2 Inhibitoren, Alpha-Glucosidase Inhibitoren und Glinide in der jeweils zugelassenen Dosierung und Anwendung. Für die Kombination von Semaglutid mit Insulin siehe Modul 4D.

Vergleichsintervention (E3/A3)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Semaglutid oral in der Zweifachtherapie wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2019-B-110) [1] festgelegt:

<u>In der Kombinationstherapie</u>

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

   Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*

   Metformin + Empagliflozin *oder*

   Metformin + Liraglutid[1] *oder*

   Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist.

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

Im vorliegenden Modul 4B werden Patienten unabhängig vom Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung betrachtet (für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung siehe Modul 4E). Die zVT für diese Patienten ist Metformin + Sulfonylharnstoff *oder* Metformin + Empagliflozin. Da von einer Kombinationstherapie mit Metformin in der Intervention ausgegangen wird, kommt Humaninsulin als zVT (nur bei Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation zweckmäßig) nicht in Frage.

Metformin

Laut Fachinformation beträgt die Anfangsdosis von Metformin 500–850 mg 2 x oder 3 x täglich und die maximale Tagesdosis 3000 mg, verteilt auf 3 Einnahmen [9]. Metformin ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min). Bei leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung soll die maximale Tagesdosis auf 2000 mg (GFR 45–59 ml/min) bzw. 1000 mg (GFR 30–44 ml/min) reduziert werden.

Glibenclamid/Glimepirid/Glipizid

Die Anfangsdosis von Glibenclamid beträgt 1,75 mg bis 3,5 mg täglich und die maximale Dosis 10,5 mg täglich [10]. Die Anfangsdosis von Glimepirid beträgt 1,0 mg, die Maximaldosis 6,0 mg [11]. Der Sulfonylharnstoff Glipizid, der seit 2007 aufgrund fehlender Marktverfügbarkeit nicht mehr in Deutschland zugelassen ist, wird vom G-BA als mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar angesehen [12]. Laut österreichischer Fachinformation beträgt die Anfangsdosis von Glipizid 5 mg 1 x täglich bzw. 2,5 mg 1 x täglich bei geriatrischen Patienten oder Patienten mit Lebererkrankungen. Die maximale Dosis beträgt 40 mg 1 x täglich [13].

Empagliflozin

Die Anfangsdosis von Empagliflozin beträgt laut Fachinformation 10 mg 1 x täglich. Die maximale Dosis beträgt 25 mg 1 x täglich [14].

Endpunkte (E4/A4)

Im Beratungsgespräch zum Wirkstoff Semaglutid in der subkutanen Anwendung (Ozempic®) vom 22.11.2017 (Vorgangsnummer 2017-B-214) hat der G-BA neben *Mortalität*, *gesundheitsbezogener Lebensqualität* und *Sicherheit* die folgenden patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte für die Indikation T2DM genannt [2]:

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

Studien, in denen weitere patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erhoben wurden, werden ebenfalls in die Bewertung eingeschlossen. Eine detaillierte Darstellung eingeschlossener patientenrelevanter Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2 des vorliegenden Dossiers.

Studientyp (E5/A5)

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

Studiendauer (E6/A6)

Die Mindeststudiendauer, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie T2DM zu treffen, wird vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin mit 24 Wochen angegeben [15]. Es werden daher nur Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen. Dieses entspricht den Vorgaben der EMA [16].

Publikationstyp (E7/E8)

Da Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin in die Bewertung eingeschlossen und deren Qualität auf Basis des CONSORT-Statements beurteilt werden soll, werden nur solche Publikationen eingeschlossen, die eine Beurteilung der Qualität der Studie gemäß der genannten Maßstäbe zulassen. Insbesondere müssen eingeschlossene Studien primäre Studiendaten enthalten, um den Zusatznutzen von Semaglutid oral bewerten zu können.

Sprache (E8/A8)

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliographische Literaturrecherche wurde zwischen dem 03.08.2020 und dem 05.08.2020 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie dem „*Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)*“ durchgeführt. Für die Suche nach RCTs wurde ein validierter RCT-Filter angewandt [17]. Eine Beschränkung bezüglich des Zeitpunkts der Veröffentlichung wurde nicht vorgenommen. Im ersten Schritt wurde nach RCTs mit der relevanten Intervention im Anwendungsgebiet T2DM gesucht. Im zweiten Schritt wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie mittels der Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Alle Suchstrategien und Trefferzahlen sind in Anhang 4-A gelistet, die ausgeschlossenen Dokumente befinden sich in Anhang 4-C.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Suche in Studienregistern erfolgte zwischen dem 03.08.2020 und dem 05.08.2020 in den folgenden Registern:

- clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/)

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

Falls bei der bibliographischen Literaturrecherche oder bei der Suche in Studienregistern Studien identifiziert wurden, die für die Beurteilung des Zusatznutzens von Semaglutid oral relevant sind, wurde im Clinical-Data-Portal der *European Medicines Agency* (EMA) sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nach ergänzenden Einträgen und Ergebnisberichten gesucht. Die Suche im Clinical-Data-Portal der EMA und im AMIS wurde am 24.08.2020 durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Falls bei der bibliographischen Literaturrecherche oder bei der Suche in Studienregistern Studien identifiziert wurden, die für die Beurteilung des Zusatznutzens von Semaglutid oral relevant sind, wurde auf der Internetseite des G-BA über das allgemeine Suchfeld nach ergänzenden Daten zu diesen Studien gesucht. Darüber hinaus wurden alle Dokumente, die auf der Internetseite des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Semaglutid s.c. hinterlegt sind (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404), nach ergänzenden Daten zu den identifizierten Studien gesucht. Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 24.08.2020 durchgeführt.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der in diesem Dossier eingeschlossenen Studien sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4-E dokumentiert. Es werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien für die Nutzenbewertung von Semaglutid herangezogen. Somit erfolgte die Bewertung entsprechend den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart (Abbildung 4-18).

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In der für die Nutzenbewertung von Semaglutid im Anwendungsgebiet B (Kombinationstherapie mit einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin) relevanten Studie PIONEER 2 wurden die folgenden Patientencharakteristika zu Baseline erhoben und dokumentiert. Weitere Studien aus dem PIONEER Studienprogramm sind für das vorliegende Anwendungsgebiet B nicht relevant. Die Darstellung der Patientencharakteristika findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Demographische Charakteristika

- Alter und Altersgruppe
- Geschlecht
- Region
- Abstammung
- Ethnizität

Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen

- HbA_{1c}-Wert und HbA_{1c}-Gruppe
- Nüchternplasmaglucose
- Diabetesdauer
- Körpergewicht
- Body-Mass-Index (BMI) und BMI-Gruppe
- Raucherstatus
- Nierenfunktion *(Estimated Glomerular Filtration Rate;* eGFR) und Stadium der Niereninsuffizienz
- Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankung
- Vorgeschichte diabetischer Komplikationen einschließlich Retinopathien

Begleitmedikation

- Antidiabetische Begleitmedikation

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität eingeschlossener Endpunkte

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

Die Ergebnisse der relevanten Studie PIONEER 2 werden in Abschnitt 4.3.1 dargestellt. Die Darstellung umfasst alle patientenrelevanten Endpunkte der herangezogenen Studie. Von den oben genannten Vorgaben wird nicht abgewichen.

Gemäß AM-NutzenV § 2 Abs. 3 umfassen patientenrelevante therapeutische Effekte insbesondere die „Verbesserung des Gesundheitszustandes“, die „Verkürzung der Krankheitsdauer“, die „Verlängerung des Überlebens“, die „Verringerung von Nebenwirkungen“ sowie die „Verbesserung der Lebensqualität“ [18].

Insgesamt werden zu diesen Effekten die im Folgenden beschriebenen patientenrelevanten Endpunkte im Dossier dargestellt. Eine Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte befindet sich in Tabelle 4-4.

Tabelle 4-4: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte der Studie PIONEER 2

Nutzendimension **Endpunkt**
Mortalität
• Bestätigte Todesfälle[1]
• Kardiovaskulärer Tod[1]
Morbidität
• Änderung des HbA_{1c}-Wertes
• Änderung des Körpergewichts
• Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse[1] o Akutes Koronarsyndrom[1] o Zerebrovaskuläre Ereignisse[1] o Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz[1]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
• SF-36v2 (36-Item Short Form Version 2)
Sicherheit
• Gesamtrate unerwünschte Ereignisse o Jegliche UEs o Schwerwiegende UEs o UEs nach Schweregrad o Therapieabbruch aufgrund von UEs
• UEs von speziellem Interesse[2] o Hypoglykämien - schwere Hypoglykämie (als SUE berichtet) - Symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL) o Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen o Pankreatitis o Neoplasie o Akute Nierenschädigung[1,2]
1: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein externes Komitee (*Event Adjudication Committee*, EAC). Aufgrund deren höherer Validität werden nur durch das EAC bestätigte Ereignisse dargestellt. 2: Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse werden nicht als UESI, sondern im Rahmen der Aufschlüsselung der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) berichtet

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Operationalisierung der Mortalitätsendpunkte

Bestätigte Todesfälle

Die Mortalität wurde in der Studie PIONEER 2 nicht als gesonderter Endpunkt erhoben. Die Anzahl der Todesfälle während der Studie wurde im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse (UE) erfasst und waren operationalisiert als jegliches UE, das zum Tod des Patienten führte. Jeder aufgetretene Todesfall wurde dem *Event Adjudication Committee* (EAC) zur Bestätigung vorgelegt.

Kardiovaskulärer Tod

Der Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ wurde im Rahmen der Sicherheitsprüfung als Anzahl der Patienten erhoben, die gemäß der Einschätzung des EAC während des gesamten Studienzeitraums (*in trial observation period;* umfasst den Zeitraum der randomisierten Behandlung bis Woche 52 zuzüglich des Follow-up-Zeitraums) aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses oder mit unbekannter Ursache verstorben waren. Der EAC-bestätigte kardiovaskuläre Tod beinhaltet die folgenden Ereignisse:

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

Patientenrelevanz

Die kardiovaskuläre Mortalität ist für T2DM-Patienten aufgrund der bekannten makrovaskulären Komplikationen des T2DM besonders relevant und wird daher im vorliegenden Dossier separat dargestellt. Allgemein ist die Mortalität gemäß AM-NutzenV § 2 Abs. 3 per se ein patientenrelevanter Endpunkt, [18].

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Änderung des HbA_{1c}-Wertes

Operationalisierung

Für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ wird die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes von der Randomisierung (Baseline) bis Woche 26 und bis Woche 52 dargestellt. Die Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Woche 26 war der primäre Endpunkt der Studie PIONEER 2. Die Patienten wurden jedoch in der Studie insgesamt für 52 Wochen randomisiert behandelt, sodass die Änderung des HbA_{1c}-Wertes nach 52 Wochen als unterstützender sekundärer Endpunkt ausgewertet wurde. Der zeitliche Verlauf des mittleren HbA_{1c}-Wertes bei Patienten beider Behandlungsgruppen (Semaglutid oral / Empagliflozin) wird in grafischer Form dargestellt. HbA_{1c}-Werte wurden aus Blutproben bestimmt, die laut Studienprotokoll bei den Visiten zu Woche 0, 4, 8, 14, 20, 26, 32, 38, 45 und 52 entnommen wurden.

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der glykämischen Kontrolle, gemessen am HbA_{1c}-Wert, ist laut NVL ein spezifisches Ziel der Behandlung des T2DM [19]. So wird zur Prävention von Folgekomplikationen empfohlen, wenn individuell möglich bei Patienten mit T2DM einen HbA_{1c}-Korridor von 6,5 % bis 7,5 % anzustreben. Die Verbesserung der glykämischen Kontrolle stellt damit gemäß NVL für Patienten mit T2DM eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar und ist somit als patientenrelevanter Endpunkte gemäß AM-NutzenV zu bewerten [18].

Darüber hinaus hat die DDG in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) ihre Therapieempfehlungen zur Behandlung des T2DM aktualisiert [20]. Zwar orientieren sich die Praxisempfehlungen am oben genannten HbA_{1c}-Zielkorridor der NVL, allerdings kann von dieser Vorgabe aufgrund individueller Faktoren abgewichen werden und auch HbA_{1c}-Zielwerte < 8,0 % bzw. < 8,5 % vereinbart werden. Umgekehrt können auch niedrigere HbA_{1c}-Werte gemeinsam zwischen Patient und Arzt festgelegt werden, vorausgesetzt, dass lediglich Arzneimittel ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko eingesetzt werden.

Die Therapieziele sollen dabei unterschiedliche Faktoren, wie bspw. Komorbiditäten und Alter berücksichtigen. Vor diesem Hintergrund wird insbesondere für die vaskulären Risikoparameter empfohlen patientenindividuelle Therapieziele festzulegen [20].

Änderung des Körpergewichts

Operationalisierung

Für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ wird die mittlere Änderung des Körpergewichts von der Randomisierung (Baseline) bis Woche 26 und bis Woche 52 dargestellt. Die Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 26 war der konfirmatorische sekundäre Endpunkt der Studie PIONEER 2. Die Patienten wurden jedoch in der Studie insgesamt für 52 Wochen randomisiert behandelt, sodass die Änderung des Körpergewichts nach 52 Wochen als unterstützender sekundärer Endpunkt ausgewertet wurde. Das Körpergewicht wurde laut Studienprotokoll bei den Visiten zu Woche 0, 4, 8, 14, 20, 26, 32, 38, 45 und 52 bestimmt.

Patientenrelevanz

Ein Großteil der Patienten mit T2DM ist adipös. Gleichzeitig ist eine unerwünschte Gewichtszunahme eine bekannte Nebenwirkung von Insulin und insulinotropen Arzneimitteln zur Therapie des T2DM. So sieht das IQWiG die Steigerung des Körpergewichts im Abschlussbericht zur Bewertung der Glinide als eine unerwünschte Arzneimittelwirkung [21].

Eine Gewichtsreduktion kann bei adipösen Patienten mit T2DM das Risiko für Komorbiditäten wie koronare Herzkrankheit und Hypertonie senken. Gemäß NVL ist daher die Reduktion des Körpergewichts ein Ziel der Therapie des T2DM [19]. So wird bei Patienten mit einem BMI von 27 bis 35 kg/m^2 eine Gewichtsabnahme von 5 % und bei einem BMI > 35 kg/m^2 eine Gewichtsabnahme von > 10 % empfohlen.

Die Verringerung des Körpergewichts stellt damit für Patienten mit T2DM eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar und ist somit als patientenrelevanter Endpunkte gemäß AM-NutzenV zu bewerten [18].

Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Der Endpunkt „kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse“ wurde im Rahmen der Sicherheitsprüfung als Anzahl der Patienten mit mindestens einem vom EAC bestätigten kardiovaskulären Ereignis während des gesamten Studienzeitraums (*in trial observation period;* umfasst den Zeitraum der randomisierten Behandlung bis Woche 52 zuzüglich des Follow-up-Zeitraums) erhoben. Das EAC überprüfte dabei, ob eines der folgenden Ereignisse vorlag:

- Akutes Koronarsyndrom

  Als akutes Koronarsyndrom wurden alle Ereignisse gewertet, die vom EAC als akuter Myokardinfarkt (*ST-elevation acute myocardial infarction;* STEMI oder *Non-ST elevation acute myocardial infarction;* NSTEMI), stiller Myokardinfarkt oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris klassifiziert wurden.

- Zerebrovaskuläres Ereignis

  Als zerebrovaskuläres Ereignis wurden alle Ereignisse gewertet, die vom EAC als ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, Schlaganfall mit ungeklärter Ursache oder als transiente ischämische Attacke (TIA) klassifiziert wurden.

- Herzinsuffizienz

  Als Herzinsuffizienz wurden alle Ereignisse gewertet, bei denen nach Einschätzung des EAC eine Hospitalisierung aufgrund einer Primärdiagnose von Herzinsuffizienz stattgefunden hatte.

- Kardiovaskulärer Tod oder Tod ungeklärter Ursache

  Kardiovaskuläre Todesfälle werden der Endpunktkategorie Mortalität zugeordnet. Für Details zur Operationalisierung siehe Beschreibung unter Abschnitt 4.2.5.2.2.1.

Patientenrelevanz

Laut NVL [19] ist die Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre sowie weitere makrovaskuläre Folgekomplikationen Ziel der Therapie des T2DM. Der G-BA bestätigte im Beratungsgespräch zur Nutzenbewertung von Semaglutid s.c. am 22.11.2017 (Vorgangsnummer 2017-B-214), dass in der Indikation T2DM *„insbesondere die Reduktion kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität als patientenrelevant erachtet“* wird [2].

Patienten mit T2DM weisen ein erhöhtes Risiko für makrovaskuläre Erkrankungen und deren Komplikationen wie Schlaganfall, chronische ischämische Herzkrankheit (koronare Herzkrankheit, KHK), und periphere Gefäßerkrankungen auf [22-24]. Zudem ist auch das Sterberisiko aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse deutlich erhöht [25, 26]. So sterben etwa 80 % der T2DM-Patienten an den Folgen einer Herz-Gefäß-Erkrankung [27]. In Deutschland sind Schlaganfälle die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache einer lebenslangen Behinderung [27].

Ein Schlaganfall, eine akute koronare Herzkrankheit (KHK) oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) erfordern oft intensive Behandlungen, wie z. B. Koronararterien-Bypass-Operation (ACVB), perkutane Koronarintervention (PCI) und/oder Fibrinolyse. Häufig benötigen Patienten mit diesen Erkrankungen eine Betreuung nach dem Akutstadium sowie eine Langzeitbehandlung und -pflege [28].

Kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen aus diesem Grund hohe Kosten für das deutsche Gesundheitssystem. Laut der vom RKI und Statistischem Bundesamt veröffentlichten Gesundheitsberichterstattung 2008 beliefen sich die durch kardiovaskuläre Ereignisse verursachten Kosten auf 35,5 Milliarden Euro, was etwa einem Sechstel der gesamten Ausgaben für Gesundheitsversorgung in Deutschland in diesem Jahr entsprach [29]. Von allen kardiovaskulären Ereignissen entfielen im Jahr 2008 auf zerebrovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall 7,8 Milliarden Euro, auf ischämische Herzerkrankungen wie Herzinfarkt 7 Milliarden Euro und auf Herzinsuffizienz 2,7 Milliarden Euro. Darüber hinaus gehören KHK, Angina pectoris, Schlaganfall und Myokardinfarkt zu den 20 häufigsten Ursachen für einen Krankenhausaufenthalt [30]. 40 % der Menschen in Deutschland sterben an Herz-Kreislauf-Erkrankungen [31].

Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse sind auch nach den allgemeinen Methoden des IQWiG patientenrelevant, da Patienten durch die Hospitalisierung erheblich in der Wahrnehmung ihrer Funktionen und Aktivitäten beeinträchtigt werden [32]. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass eine Hospitalisierung nur dann erfolgt, wenn Krankheitssymptome auftreten, die aufgrund ihrer Schwere eine Versorgung im Krankenhaus erfordern.

Die im Endpunkt „kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse“ abgebildeten sowie weitere kardiovaskuläre Ereignisse wurden vom G-BA bereits in früheren Verfahren zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. In der Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan im Anwendungsgebiet symptomatische chronische Herzinsuffizienz erfolgte die Bewertung des Zusatznutzens auf Grundlage der Einzelkomponenten eines kardiovaskulären Endpunktes [33]. Dazu gehörten auch Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz sowie Myokardinfarkt.

Die kardiovaskulären Endpunkte *„Major Adverse Cardiovascular Event* (MACE)“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“, „nicht tödlicher Schlaganfall“ „transiente ischämische Attacke“ und „stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wurden zudem vom IQWiG im Rahmen der Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid als patientenrelevant erachtet [34].

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short-Form-36 version 2

Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PIONEER 2 mittels des generischen Fragebogens Short-Form-36 version 2 (acute version) (SF-36v2) als Änderung des Mittelwerts des *Physical Component Scores* (PCS) und des *Mental Component Scores* (MCS) bis Woche 52 erhoben. Zur Interpretation der Ergebnisse und Validität der Ergebnisse wurden ergänzend die Rücklaufquoten dargestellt.

Der SF-36v2 ist ein generischer und international anerkannter Fragebogen zur Einschätzung der Lebensqualität durch den Patienten [35]. Dieses Messinstrument bildet die folgenden acht Dimensionen mit insgesamt 36 Fragen der allgemeinen Gesundheit ab, die wiederum im PCS und MCS zusammengefasst werden [36-38]:

SF-36-PCS

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

SF36-MCS

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

Die selbstberichtete Änderung des Gesundheitszustandes (1 Item) geht nicht in die Berechnung ein.

Die Berechnung der SF-36 Summenskalen wird im Nutzerhandbuch des Fragebogens detailliert beschrieben [39]. Ein hoher Wert zeigt einen besseren physischen oder mentalen Gesundheitsstatus bzw. eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der physischen oder mentalen Komponente des Gesundheitsstatus wider.

Die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung im SF-36v2 wird mittels der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges‘ g sowie anhand des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36v2-Wertes um mindestens die minimale klinisch relevante Differenz (*minimal important difference*, MID) geprüft. Für die PCS und MCS werden dabei die im Nutzerhandbuch des SF-36v2 vorgeschlagenen MIDs zugrunde gelegt, die mit einem verteilungsbasierten Verfahren bestimmt wurden [39].

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß AM-NutzenV prinzipiell patientenrelevant [18]. Der Fragebogen SF-36v2 ist laut Aussage des G-BA beim Beratungsgespräch zu Semaglutid s.c. am 23.03.2017 (Vorgangsnummer 2017-B-005) ein validiertes generisches Messinstrument, das für die Bewertung des Zusatznutzens grundsätzlich geeignet scheint [2]. Entsprechend wurde der SF-36v2 vom G-BA bereits in früheren Verfahren zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [6, 40, 41].

4.2.5.2.2.4 Sicherheit

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

- Gesamtrate unerwünschte Ereignisse
    - Jegliche UEs
    - Schwerwiegende UEs (SUEs)
    - UEs nach Schweregrad
    - Therapieabbruch aufgrund von UEs
- UEs von speziellem Interesse (UESI)
    - Hypoglykämien
        - schwere Hypoglykämie (als SUE berichtet)
        - Symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)
    - Pankreatitis
    - Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen
    - Neoplasie
    - Akute Nierenschädigung

Operationalisierung der Sicherheitsendpunkte

Gesamtraten

Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (jegliche UEs, SUEs, UEs nach Schweregrad, Studienabbrüche aufgrund von UE) wurden wie folgt definiert und erhoben:

- Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während des gesamten Studienzeitraums (*in trial observation period*)
- Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während des gesamten Studienzeitraums (*in trial observation period*)
- Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem milden, moderaten bzw. schweren UE während des gesamten Studienzeitraums (*in trial observation period*)
- Anzahl und Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses während des gesamten Studienzeitraums (*in trial observation period*) vorzeitig abgebrochen haben.

Zusätzlich erfolgte gemäß den Vorgaben des G-BA *post hoc* eine Auswertung der genannten UE-Kategorien nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) entsprechend des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), Version 20.1.

Jegliches UE

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

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

Entsprechend dieser Definition werden auch die folgenden Ereignisse als UE erfasst:

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

Die folgenden Ereignisse sollten nicht als UE berichtet werden:

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die:

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

- in ein Krankenhaus aufgenommen wird oder stationär behandelt wird, unabhängig von der Dauer des physischen Aufenthaltes, oder

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

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

Weiterhin sind SUE als UE definiert, die:

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

- in einer kongenitalen Anomalie /einem Geburtsfehler resultieren oder

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

Die folgenden Ereignisse sollten darüber hinaus immer als SUE dokumentiert werden:

- Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Krankheitserregers durch die Studienmedikation

- Risiko einer Leberschädigung, definiert als Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3 x *Upper Limit of Normal* (ULN) und Gesamtbilirubin > 2 x ULN, wenn keine alternative Ätiologie vorhanden ist (*Hy's Law*)

UEs nach Schweregrad

Durch den Prüfarzt erfolgte eine Einteilung der UE nach Schweregraden gemäß folgenden Kriterien:

- Mild: Kein oder vorübergehendes Symptom; keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten

- Moderat: Deutliche Symptome; moderate Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten

- Schwer: Beträchtliche Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten; inakzeptabel

Therapieabbruch aufgrund von UE

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

Da in der Studie PIONEER 2 das Absetzen der Studienmedikation gemäß Protokoll nicht zum Studienabbruch führte, wird im Dossier die Rate der vorzeitigen Therapieabbrüche dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESIs)

Als unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESIs) werden Hypoglykämien dargestellt, die im Zusammenhang mit der Anwendung blutzuckersenkender Arzneimittel ein potenzielles Sicherheitsrisiko darstellen. Außerdem werden Pankreatitiden, Retinopathien, Neoplasien und akute Nierenschädigungen als UESI dargestellt, da diese Ereignisse in Zusammenarbeit mit den regulatorischen Behörden und auf Grundlage der therapeutischen Erfahrungen mit Semaglutid für das PIONEER-Studienprogram als *Safety Focus Areas* festgelegt worden waren. Im Studienprotokoll der Studie PIONEER 2 waren zudem weitere Ereignisse oder Untersuchungen als *Safety Focus Areas* definiert. Diese werden im vorliegenden Dossier entweder im Rahmen der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse dargestellt (gastrointestinale Erkrankungen, entsprach der Auswertung aller UEs, die der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ zugeordnet wurden), der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet (kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse) oder nicht als patientenrelevant eingestuft.

Hypoglykämie

Operationalisierung

In der Studie PIONEER 2 wurden Hypoglykämien sowohl nach ADA-Klassifizierung als auch nach Novo-Nordisk-Klassifizierung erhoben. Für das Dossier erfolgte eine zusätzliche *post-hoc*-Auswertung, um den speziellen Anforderungen des G-BA an die Operationalisierung von Hypoglykämien gerecht zu werden. Die für das vorliegenden Dossier zusätzlich durchgeführte Auswertung von schweren Hypoglykämien, operationalisiert als solche Hypoglykämien, die als SUE berichtet wurden, sowie die Operationalisierung der nicht-schweren symptomatischen Hypoglykämien (PG < 56 mg/dL und Symptome) entsprechen den Anforderungen des G-BA an die Operationalisierung von Hypoglykämien laut Beratungsgespräch am 22.11.2017 (Vorgangsnummer 2017-B-214) [2].

Die folgenden Hypoglykämie-Endpunkte werden im Dossier dargestellt:

- Schwere Hypoglykämien
    - Hypoglykämien, die als SUE eingestuft wurden

- Symptomatische Hypoglykämien
    - Dokumentiertes Symptom und Plasmaglucosewert (PG) ≤ 56 mg/dL

Patientenrelevanz

Die Vermeidung von UEs ist laut AM-NutzenV prinzipiell patientenrelevant [18]. Die Endpunkte „schwere Hypoglykämien“ und „symptomatische Hypoglykämien“ wurden vom IQWiG im Rahmen der Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid als patientenrelevant erachtet [34].

Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen

Operationalisierung

Der Endpunkt „diabetische Retinopathien und assoziierte Komplikationen“ wurde für das vorliegende Dossier als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE während des gesamten Studienzeitraums (*in trial observation period;* umfasst den Zeitraum der randomisierten Behandlung bis Woche 52 zuzüglich des Follow-up-Zeitraums) operationalisiert. Als diabetische Retinopathie oder assoziierte Komplikation wurden dabei alle UEs erfasst, die bei einer prädefinierten Suche nach *Preferred Terms* (PTs) gemäß MedDRA identifiziert wurden.

Patientenrelevanz

Innerhalb der Sicherheitsprüfung waren Retinopathien in Zusammenarbeit mit den regulatorischen Behörden und auf Grundlage der therapeutischen Erfahrung mit Semaglutid für das PIONEER-Studienprogram als *Safety Focus Area* festgelegt worden.

Die typischen diabetesbedingten Komplikationen im Auge umfassen eine vorzeitige Linsentrübung und vor allem eine Sehschärfe-minderung bis hin zur Erblindung durch die diabetische Retinopathie. Mittels augenärztlicher Vorsorgeuntersuchungen und rechtzeitiger Therapie kann eine Erblindung in der Regel verhindert werden [42].

Die möglichst normnahe Blutzuckereinstellung wurde lange als der bestverfügbare Schutz vor Retinopathien angesehen und dabei in seiner Wertigkeit überschätzt [27]. Sowohl bei T1DM als auch T2DM mehren sich die Hinweise, dass diese normnahe Blutzuckereinstellung in einem fortgeschrittenen Stadium der Retinopathie die weitere Progression nicht mehr verhindern kann. Zur Vermeidung von Retinopathien wird generell empfohlen, einen HbA_{1c}-Wert unter 7 % anzustreben [27]. In der Literatur wird jedoch vor einem zu strengen Einhalten dieser Zielsetzung gewarnt, da durch das Absenken des HbA_{1c}-Wertes auf wesentlich tiefere Werte das Hypoglykämierisiko ansteigt, das vor allem bei T2DM-Patienten mit bereits bestehenden Schäden an den großen Blutgefäßen ungünstig ist [27].

Besonders Patienten, die ein oder mehrere der folgenden Charakteristika aufweisen, scheinen ein hohes Risiko für neue oder sich verschlechternde Komplikationen diabetischer Retinopathie aufzuweisen, insbesondere wenn der HbA_{1c}-Wert bei diesen Patienten in relativ kurzer Zeit stark abgesenkt wird [43]:

- lange Dauer der Diabetes-Erkrankung,
- hoher Ausgangs-HbA_{1c}-Wert,
- bereits vorbestehenden Komplikationen diabetischer Retinopathie und
- Insulin-Behandlung

Eine schnelle und starke Blutzuckeroptimierung während der Schwangerschaft, nach bariatrischer Chirurgie (z. B. Magenverkleinerung) und nach intensivierter Insulinbehandlung führte in verschiedenen Studien zudem zunächst zu einem beschleunigten Fortschreiten der diabetischen Retinopathie [43]. Dieses als „Early Worsening“ bezeichnete Phänomen des erhöhten Risikos für eine Retinopathie bildet sich jedoch nach heutiger Kenntnis wieder zurück, und die Langzeitprognose für die Patienten ist bei sofortiger guter HbA_{1c}-Einstellung günstiger [43].

Zur Verhinderung bzw. Progressionsverzögerung einer diabetischen Retinopathie ist neben der Blutzuckeroptimierung die Blutdrucksenkung mittels Gabe eines Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmers als bisheriges Therapieprinzip etabliert [27]. Zudem ist bei T2DM-Patienten die Berücksichtigung des Blutdrucks und einer Nierenschädigung bereits bei erstmaliger Diagnose einer Retinopathie vonnöten. Angelehnt an die Sekundärintervention nach einem Herzinfarkt sollten auch Menschen mit T2DM und gleichzeitiger Nephropathie entsprechend behandelt werden [27]. Langfristig profitieren diese Patienten von einer intensivierten Kombinationsbehandlung der erhöhten Blutzucker-, Blutdruck- und Blutlipidwerte sowie von Plättchenaggregationshemmung als Ergänzung zur Lebensstilintervention [27].

Pankreatitis

Operationalisierung

Der Endpunkt „Pankreatitis“ wurde für das vorliegende Dossier als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden Ereignis während des gesamten Studienzeitraums (*in trial observation period;* umfasst den Zeitraum der randomisierten Behandlung bis Woche 52 zuzüglich des Follow-up-Zeitraums) operationalisiert. Als Pankreatitis wurden dabei alle UEs erfasst, die bei einer prädefinierten Suche nach PTs gemäß MedDRA identifiziert wurden.

Patientenrelevanz

In Studien wurden potenziell Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für akute Pankreatitiden unter der Anwendung von Inkretinmemetika einschließlich der GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet. Das Auftreten einer akuten Pankreatitis wird im vorliegenden Dossier als Sicherheitsendpunkt definiert, da es sich dabei potenziell um eine Nebenwirkung des Wirkstoffs Semaglutid handeln könnte. Die Verringerung von Nebenwirkungen ist gemäß AM-NutzenV patientenrelevant.

Neoplasie

Operationalisierung

Für das vorliegende Dossier wurde der Endpunkt „Neoplasie“ als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE zu Woche 52 erhoben. Als Neoplasie wurden dabei alle UEs aufgefasst, die bei einer prädefinierten Suche nach PTs gemäß MedDRA identifiziert wurden.

Patientenrelevanz

In Studien wurden potenziell Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Neoplasien unter der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten beobachtet. Das Auftreten einer Neoplasie wird im vorliegenden Dossier als Sicherheitsendpunkt definiert, da es sich dabei potenziell um eine Nebenwirkung des Wirkstoffs Semaglutid handeln könnte. Die Verringerung von Nebenwirkungen ist gemäß AM-NutzenV patientenrelevant.

Akute Nierenschädigung

Operationalisierung

Der Endpunkt „akute Nierenschädigung“ wurde im Rahmen der Sicherheitsprüfung als Anzahl der Patienten mit mindestens einer vom EAC bestätigten akuten Nierenerkrankung während des gesamten Studienzeitraums (*in trial observation period;* umfasst den Zeitraum der randomisierten Behandlung bis Woche 52 zuzüglich des Follow-up-Zeitraums) erhoben. Das EAC adjudizierte akute Nierenschädigungen anhand folgender Kriterien:

- Steigerung des Serum-Kreatinins um ≥ 0,3 mg/dL (≥ 26,5 µmol/L) innerhalb von 48 Stunden
- Steigerung des Serum-Kreatinins um ≥ 1,5 x des Baseline-Werts, von der bekannt ist oder vermutet wird, dass sie innerhalb der vorherigen 7 Tage aufgetreten ist
- Urinvolumen < 0,5 mL/kg/h über 6 Stunden

Patientenrelevanz

In Studien wurden potenziell Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für akute Nierenschädigungen infolge einer möglichen Dehydration unter der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass akut auftretende Einschränkungen der Nierenfunktion eine Folge der chronischen Erkrankung mit T2DM sind. Einschränkungen der Nierenfunktion, die vom EAC als „Akute Nierenschädigung“ erfasst wurden, werden daher als potenzielle Nebenwirkung der Behandlung mit Semaglutid oral betrachtet und als Sicherheitsendpunkt definiert. Die Verringerung von Nebenwirkungen ist gemäß AM-NutzenV patientenrelevant.

4.2.5.2.2.5 Validität der patientenrelevanten Endpunkte

Alle im Dossier dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant und wurden anhand objektiver Methoden erhoben. Die kardiovaskulären Endpunkte, die mikrovaskulären Endpunkte Retinopathie und Nierenschädigung sowie Verdachtsfälle auf Pankreatitis oder bösartige Neoplasien unterlagen der Bewertung durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee. Die Adjudizierung erfolgte auf Basis verblindeter klinischer Daten.

4.2.5.2.2.6 Statistische Methoden

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

Kontinuierliche Variablen

Kontinuierliche Variablen wurden anhand des Mittelwertes der Änderung von Baseline und des Standardfehlers (*Standard Error*, SE) beschrieben. Fehlende post-Baseline-Werte wurden mit einem *Pattern Mixture Model* mit multiplen Imputationen geschätzt. Die Änderung von Baseline wurde für jeden der 1000 auf diese Weise imputierten Datensätze mit einem ANCOVA-Modell bestimmt, das die Behandlung und wenn erforderlich die Region, die Subgruppe und die Interaktion zwischen der Subgruppe und der Behandlung als feste Effekte und den korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate beinhaltete. Die resultierenden Werte wurden gemäß Rubins Regel zusammengefasst. Die Hypothese eines sich von 0 unterscheidenden Behandlungseffektes wurde mit einem unadjustierten zweiseitigen t-Test geprüft.

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

Dichotome Endpunkte

Dichotome Variablen wurden anhand der beobachteten Häufigkeiten bzw. Anteile beschrieben. Zusätzlich wurden für dichotome Zielvariablen das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die absolute Risikodifferenz (RD) berechnet. Alle Effektschätzer werden mit 95 %-Konfidenzintervallen angegeben. Die Berechnung der Effektschätzer und der Konfidenzintervallen sowie die durchgeführten Hypothesentests (Barnards unbedingter exakter Test oder Fishers exakter Test) basierten auf unadjustierten nicht parametrischen Analysen (Vierfeldtafeln) des binären Vorhandenseins eines Ereignisses. Falls in einer Zelle der Vierfeldtafel kein Ereignis verzeichnet worden war, wurde zur Berechnung von OR und RR in jedem Feld ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert (Nullzellenkorrektur). Barnards unbedingter exakter Test wurde angewendet, wenn das Minimum in den Feldern der Vierfeldtafel ≤ 5 oder die Summe aller Felder der Vierfeldtafel ≤ 200 war. In allen anderen Fällen wurde Fishers exakter Test angewendet.

Das RR und das OR wurden als Semaglutid oral + Metformin gegenüber Empagliflozin + Metformin berechnet. Die RD wurde als Semaglutid oral minus Empagliflozin berechnet. Die Interpretation der Ergebnisse ist wie folgt:

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

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

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

Für alle Analysen wurde SAS v9.4 (TS1M2) oder höher verwendet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[1] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[2] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[3, 8] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid oral im Anwendungsgebiet B (Kombinationstherapie mit einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin) gegenüber der Vergleichstherapie Metformin + Empagliflozin liegt ausschließlich die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie PIONEER 2 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

In der Studie PIONEER 2 waren für den primären Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ und den konfirmatorischen sekundären Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ drei Sensitivitätsanalysen *a priori* präspezifiziert, um die Robustheit der Ergebnisse der primären Analysen gegenüber fehlenden Werten zu beurteilen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unterschieden sich weder für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes noch für die Veränderung des Körpergewichts relevant von den Ergebnissen der primären Analyse und bestätigten so deren Robustheit. Da die Analysen keine weiteren Informationen liefern, wird von der Darstellung im Dossier abgesehen. Zusätzliche Sensitivitätsanalysen für die frühe Nutzenbewertung wurden *post hoc* nicht durchgeführt.

[1] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[2] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[3] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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

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

Zur Durchführung einer Meta-Analyse über verschiedene Studien hinweg gibt der G-BA Subgruppenanalysen für die einzelnen Studien vor. Grenzwerte für den Interaktions-p-Wert sind laut IQWiG-Methodenpapier 4.2 nur in Zusammenhang mit Meta-Analysen erwähnt. Hier wird der Grenzwert von < 0,2 als Hinweis auf eine Effektmodifikation verstanden. Das Methodenpapier 5.0 des IQWiG beschreibt in Bezug auf einzelne Studien, dass

> *„… im Allgemeinen post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen auf Studienebene kritisch zu interpretieren sind…“* [32].

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

Gemäß IQWiG-Methodenpapier 5.0, das ausschließlich einen Grenzwert von 0,05 als Beleg für eine Effektmodifikation berücksichtigt, werden im vorliegenden Dossier lediglich die Details von Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von < 0,05 dargestellt [32].

Bei der Beurteilung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollte ferner die mit multiplem Testen in Zusammenhang stehende α-Fehler-Kumulierung berücksichtigt werden, die die Zunahme der Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art (falsch positive Testergebnisse) beschreibt. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen, wie hier durch die Durchführung der Vielzahl an Interaktionstests, eine gewisse Anzahl der Test bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führen. Wird ein Test mit einem geforderten Signifikanzniveau von 95 % 100 Mal durchgeführt, dann sind allein aus Zufall in 5 Fällen positive Ergebnisse des Signifikanztests zu erwarten.

Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2 enthält die Ergebnisse von insgesamt bis zu 144 Tests auf Interaktion. Daraus ergibt sich, dass bei gegebenem Fehler 1. Art von 5 % bzw. einem Signifikanzniveau von 95 % 7 Interaktionstests potenziell falsch positiv sind. Tatsächlich weisen 2 der 144 Tests einen p-Wert < 0,05 auf, d. h. die Anzahl positiver Interaktionstests liegt unter der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl von falsch positiven Ergebnissen. Da keine *a priori* geplanten α-Adjustierungen vorgenommen wurde, ist die Aussagekraft der vorliegenden positiven Interaktions-p-Werte äußert gering und kann nicht konfirmatorisch gewertet werden. Aus diesem Grund wird die Gesamtpopulation und primäre Analyse der Studie PIONEER 2 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

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

Für die Studie PIONEER 2 waren *a priori* keine Subgruppenanalysen geplant. Alle im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppenanalysen wurden *post hoc* durchgeführt, um die oben genannten Anforderungen der Dossiervorlage des G-BA zu erfüllen. Da die Analysen *post hoc* durchgeführt wurden, können sie allerdings nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese interpretiert werden.

Analysierte Subgruppen

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

- Geschlecht (m / w),
- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre),
- Krankheitsschwere (Baseline HbA_{1c}-Wert ≤ 7,5 % / > 7,5 %) und
- Geographischer Region (Westeuropa / Rest der Welt)

dargestellt.

Der Trennpunkt für das quantitative Subgruppenmerkmal Alter wird auf 65 Jahre festgelegt. Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren werden von der EMA der „älteren Bevölkerung“ zugerechnet und von Erwachsenen jüngeren oder mittleren Alters abgegrenzt [44]. Die ältere Bevölkerung ist besonders häufig von T2DM betroffen. Laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie für T2DM (NVL) ist die Prävalenz in der Altersgruppe der 65- bis 74-jährigen maximal, wobei die Erstdiagnose meist in einem Alter < 60 Jahren erfolgt [19]. Ein Alter von 65 Jahren ist daher ein geeigneter Trennpunkt, um bei T2DM verschiedene Patientenpopulationen zu unterscheiden.

Der Trennpunkt für das quantitative Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere nach Baseline HbA_{1c}-Wert ergibt sich aus den Therapieempfehlungen der NVL [19]. In der NVL wird allgemein für die Behandlung von T2DM-Patienten ein HbA_{1c}-Zielwert zwischen 6,5 % und 7,5 % empfohlen. Bei Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert > 7,5 % liegt demnach grundsätzlich ein erhöhter Blutzuckerwert vor. Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 7,5 % befinden sich hingegen grundsätzlich im Normbereich. Bei der Therapieentscheidung für den einzelnen Patienten sind allerdings weitere Faktoren wie Alter, (Ko-)Morbidität und Patientenpräferenz zu berücksichtigen, die eine individuelle Anpassung des Zielwertkorridors erforderlich machen können. Auf Studienebene ist ein HbA_{1c}-Wert von 7,5 % dennoch ein geeigneter Trennpunkt, um die Krankheitsschwere von T2DM-Patienten zu operationalisieren.

Der Trennpunkt für die geographische Region wird mit Westeuropa / Rest der Welt festgelegt. Das IQWiG fordert zum Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse multinationaler Studien auf den deutschen Versorgungskontext regelhaft im Rahmen der Nutzenbewertung Subgruppenanalysen nach Region mit dem Trennpunkt Westeuropa. Auch in der Nutzenbewertung zu Semaglutid sc. (Ozempic®) wurde speziell der Trennpunkt Westeuropa gefordert *[45]*:

> *„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."*

Es wird davon ausgegangen, dass Länder Westeuropas vergleichbar und deren Ergebnisse übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext sind.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[1]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[2] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen" oder „Multiple Treatment Meta-Analysen" bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[3] und Rücker (2012)[4] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

[1] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[2] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[3] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[4] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[1].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[2, 3, 4]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

[1] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[2] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[3] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[4] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid oral im Anwendungsgebiet B (Kombinationstherapie mit einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin) gegenüber der Vergleichstherapie Metformin + Empagliflozin liegt die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie PIONEER 2 der Evidenzstufe Ib vor. Die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid oral wird auf Grundlage dieser Evidenz vorgenommen. Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
Zulassungsstudien Rybelsus® (PIONEER Studienprogramm)					
NN9924-4233 (PIONEER 1)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid oral, qd • 3 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Placebo Als Monotherapie
NN9924-4223 (PIONEER 2)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Semaglutid oral, qd • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Empagliflozin oral, qd • Titration von 10 mg auf 25 mg In Kombination mit Metformin
NN9924-4222 (PIONEER 3)	ja	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Semaglutid oral qd • 3 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Sitagliptin 100 mg In Kombination mit Metformin (± SU)

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
NN9924-4224 (PIONEER 4)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Semaglutid oral qd • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Liraglutid s.c. qd • Titration von 0,6 mg auf 1,2 mg auf 18 mg Placebo qd In Kombination mit Metformin (± SGLT-2-Inhibitor)
NN924-4234 (PIONEER 5)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid oral qd • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Placebo Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion, in Kombination mit 1-2 OAD und/oder Basal-insulin
NN9924-4221 (PIONEER 6)	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 82 Wochen	Semaglutid oral qd • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Placebo Als Zusatztherapie zu *Standard of Care* (1-2 OAD oder Insulin (Basal-, lang wirksames oder Mischinsulin ± Metformin) und Begleitmedikation zur Behandlung der kardiovaskulären Erkrankung)
NN9924-4257 (PIONEER 7)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen Extension: 104 Wochen	Semaglutid oral qd • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg oder

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					• 3, 7 oder 14 mg flexible Dosierung Sitagliptin qd 100 mg In Kombination mit 1-2 OAD
NN9924-4280 (PIONEER 8)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Semaglutid oral qd • 3 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Placebo qd In Kombination mit Insulin (± Metformin)
NN9924-4281 (PIONEER 9)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Semaglutid oral qd • 3 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Placebo qd Liraglutid s.c. qd • Initial: o,3 mg oder 0,6 mg oder 0,9 mg – Titration auf 0,9 mg In Kombination mit 1 OAD
NN9924-4282 (PIONEER 10)	ja	ja	abgeschlossen	57 Wochen	Semaglutid oral qd • 3 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Dulaglutid s.c. qw 0,75 mg In Kombination mit 1 OAD

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
NN9924-3790 (Phase 2-Studie)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid oral, qd 2,5 mg 2,5 mg/5 mg 5,0 mg/10 mg 5,0 mg/10 mg/20 mg 5,0 mg/10 mg/20 mg/ 40 mg 20 mg 40 mg Semaglutid-Placebo, oral, qd Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Als Monotherapie oder Add-on zu bestehender Therapie mit Metformin
Weitere/laufende Studien (Rybelsus®)					
NN9924-4338 (PIONEER 11)	nein	ja	laufend: Ende: 09/2021	26 Wochen	Semaglutid oral qd Placebo
NN9924-4309 (PIONEER 12)	nein	ja	laufend: Ende: 08/2021	26 Wochen	Semaglutid oral qd Sitagliptin
NN9924-4248 (Phase 1 Studie)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Semaglutid oral qd, • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Placebo qd Cross-Over
NN9924-4437 (PIONEER TEENS)	nein	ja	laufend	52 Wochen	Semaglutid oral qd, • Titration von 3 mg auf individuelle maximal tolerierte Dosis (Maximaldosis: 14 mg) Placebo qd In Kombination mit Basalinsulin und/oder Metformin
EX9924-4473 (SOUL)	Nein	Ja	Laufend: Ende: 2025	3,5 – 5 Jahre	Semaglutid oral qd

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					• Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Placebo qd
Zulassungsstudien Ozempic® (SUSTAIN Studienprogramm)					
NN9535-1821 (Phase 2-Studie)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg 0,2 mg 0,4 mg 0,8 mg 1,6 mg Liraglutid s.c. qd, Open-Label, 1,2 mg 1,8 mg Semaglutid-Placebo s.c., qw Als Monotherapie
NN9535-3623 (SUSTAIN 1)	ja	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg 0,5 mg Semaglutid-Placebo s.c., qw 1,0 mg 0,5 mg Als Monotherapie
NN9535-3626 (SUSTAIN 2)	ja	ja	abgeschlossen	56 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg + Sitagliptin-Placebo 1,0 mg + Sitagliptin-Placebo Sitagliptin oral, qd 100 mg + Semaglutid-Placebo 0,5 mg 100 mg + Semaglutid-Placebo 1,0 mg Als Zusatztherapie zu Metformin und/oder Thiazolidindion
NN9535-3624 (SUSTAIN 3)	ja	ja	abgeschlossen	56 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg Exenatid ER, s.c., qw 2,0 mg

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
NN9535-4092 (SUSTAIN-Japan Mono-therapie)	ja	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Sitagliptin oral, qd 100 mg Als Monotherapie
Weitere/laufende Studien					
NN9535-4191 (Phase 2 Studie)	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid s.c., qd 0,05 mg 0,05 mg/0,1 mg 0,05 mg/0,1 mg/0,2 mg 0,05 mg/0,1 mg/0,2 mg/ 0,3 mg 0,05 mg/0,1 mg/0,2 mg/ 0,3 mg flexible Dosierung Liraglutid s.c. qd 0,3 mg 0,3 mg/0,6 mg 0,3 mg/0,6 mg/1,2 mg 0,3 mg/0,6 mg/1,2 mg/ 1,8 mg Placebo (entsprechend)
NN9535-4216 (SUSTAIN 7)	nein	ja	abgeschlossen	40 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Dulaglutid s.c., qw 0,75 mg 1,5 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
NN9535-4270 (SUSTAIN 8)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg + Canagliflozin-Placebo Canagliflozin oral 300 mg + Semaglutid-Placebo Als Zusatztherapie zu Metformin
NN9535-4269 (SUSTAIN 9)	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Semaglutid-Placebo s.c., qw Titration bis 1,0 mg Als Zusatztherapie zu einem SGLT-2 Inhibitor
NN9535-4339 (SUSTAIN 10)	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Liraglutid s.c., qd Titration bis 1,2 mg Als Zusatztherapie zu 1-3 OAD[3].
NN9535-4114 (SUSTAIN-CHINA MRCT)	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw Titration bis 0,5 mg + Sitagliptin-Placebo Titration bis 1,0 mg + Sitagliptin-Placebo Sitagliptin oral, qd 100 mg + Semaglutid-Placebo 0,5 mg 100 mg + Semaglutid-Placebo 1,0 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
NN9535-4416	nein	ja	laufend: Ende 2022	104 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg *Standard of Care*
SUSTAIN 11 (NN9535-4386)	nein	ja	laufend	52 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg Insulin glargin, qd 100 U/mL Insulin aspart, 3x qd 100 U/mL
FLOW (NN9535-4321)	nein	ja	laufend	ca. 5 Jahre	Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Semaglutid-Placebo s.c., qw Titration bis 1,0 mg Als Zusatztherapie zu *Standard of Care*

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
FOCUS (NN9535-4352)	nein	ja	laufend	5 Jahre	Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Semaglutid-Placebo s.c., qw Titration bis 1,0 mg Als Zusatztherapie zu *Standard of Care*
NN9535-4506	nein	ja	laufend	40 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg Semaglutid s.c., qw 2,0 mg Als Zusatztherapie zu Metformin ± Sulfonylharnstoff
NN9535-4533	nein	ja	laufend	52 Wochen	Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Placebo s.c., qw Titration bis 1,0 mg Als Zusatztherapie zu *Standard of Care*
NN9535-4650 (SUSTAIN Switch)	nein	ja	Abgebrochen am 24.06.2020 aufgrund der Corona-Pandemie. Zu diesem Zeitpunkt gab es keinen randomisierten Patienten.	17 Wochen	Semaglutid s.c., qw Titration von 0,25 mg auf 2,0 mg Semaglutid s.c., qw Titration von 0,5 mg auf 2,0 mg Als Zusatztherapie mit oder ohne OAD

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

Die letzte Recherche der Studien des pharmazeutischen Unternehmers hat am 02.09.2020 stattgefunden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Zulassungsstudien Rybelsus® (PIONEER Studienprogramm)	
NN9924-4233 (PIONEER 1)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in der Monotherapie verabreicht.
NN9924-4223 (PIONEER 2)	Diese Studie wurde eingeschlossen.
NN9924-4222 (PIONEER 3)	**Ausschlussgrund A3 (Komparator):** Der Komparator Sitagliptin entspricht nicht der zVT.
NN9924-4224 (PIONEER 4)	**Ausschlussgrund A3 (Komparator):** Der Komparator Liraglutid entspricht nicht der zVT.
NN9924-4234 (PIONEER 5)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in Kominbation mit Insulin verabreicht.
(PIONEER 6)	**Ausschlusskriterium A1 (Patientenpopulation):** Einschlusskriterium E1 nur teilweise erfüllt. Aufgrund ihrer speziellen Patientenpopulation (Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko) wird die Studie in Modul 4E ausführlich dargestellt.
NN9924-4257 (PIONEER 7)	**Ausschlussgrund A3 (Komparator):** Der Komparator Metformin + Sitagliptin entspricht nicht der zVT.
NN9924-4280 (PIONEER 8)	**Ausschlussgrund A3 (Komparator):** Der Komparator Insulin entspricht nicht der zVT.
NN9924-4281 (PIONEER 9)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in der Monotherapie verabreicht.
NN9924-4282 (PIONEER 10)	**Ausschlussgrund A3 (Komparator):** Der Komparator Dulaglutid entspricht nicht der zVT.
NN9924-3790 (Phase 2-Studie)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in der Monotherapie verabreicht.
Weitere/laufende Studien (Rybelsus®)	
NN9924-4338 (PIONEER 11)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in der Monotherapie verabreicht.
NN9924-4309 (PIONEER 12)	**Ausschlussgrund A3 (Komparator):** Der Komparator Sitagliptin entspricht nicht der zVT.
NN9924-4248 (Phase 1 Studie)	**Ausschlussgrund A6 (Studiendauer):** Die Studie ist mit einer Studiendauer von 12 Wochen kürzer als die Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
NN9924-4437 PIONEER TEENS	**Ausschlussgrund A7 (Publikation):** Es liegen keine Ergebnisse vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist.
EX9924-4473 (SOUL)	**Ausschlussgrund A7 (Publikation):** Es lag weder eine Volltextpublikation mit primären Studiendaten noch ein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vor.
Zulassungsstudien Ozempic® (SUSTAIN Studienprogramm)	
NN9535-1821 (Phase 2 Studie)	**Ausschlussgrund A6 (Studiendauer):** Die Studie ist mit einer Studiendauer von 12 Wochen kürzer als die Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
NN9535-3623 (SUSTAIN 1)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in der Monotherapie verabreicht.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NN9535-3626 (SUSTAIN 2)	**Ausschlussgrund A3 (Komparator):** Der Komparator Metformin + Sitagliptin entspricht nicht der zVT.
NN9535-3624 (SUSTAIN 3)	**Ausschlussgrund A3 (Komparator):** Der Komparator Metformin + Exenatid ER entspricht nicht der zVT.
NN9535-3625 (SUSTAIN 4)	**Ausschlussgrund A3 (Komparator) /Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Es dürften nur diejenigen Patienten herangezogen werden, die Semaglutid + Metformin erhalten haben. Diese Auswertung ist ohne Verletzung der Randomisierung der Studie nicht möglich.
NN9535-3627 (SUSTAIN 5)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde als Zusatztherapie zu Basalinsulin ± Metformin verabreicht.
NN9535-3744 (SUSTAIN 6)	**Ausschlusskriterium A1 (Patientenpopulation):** Einschlusskriterium E1 nur teilweise erfüllt. Aufgrund ihrer speziellen Patientenpopulation (Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko) wird die Studie in Modul 4E ausführlich dargestellt.
NN9535-4091 (SUSTAIN Japan OAD)	**Ausschlussgrund A3 (Komparator):** Der Vergleich mit irgendeinem OAD entspricht nicht der zVT.
NN9535-4092 (SUSTAIN Japan Monotherapie)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in der Monotherapie verabreicht.
Weitere/laufende Studien (Ozempic®)	
NN9535-4191 (Phase 2 Studie)	**Ausschlussgrund A2 (Intervention):** Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1 x wöchentlich verabreicht.
NN9535-4216 (SUSTAIN 7)	**Ausschlussgrund A3 (Komparator):** Der Komparator Metformin + Dulaglutid entspricht nicht der zVT.
NN9535-4270 (SUSTAIN 8)	**Ausschlussgrund A3 (Komparator):** Der Komparator Canagliflozin entspricht nicht der zVT.
NN9535-4269 (SUSTAIN 9)	**Ausschlussgrund A3 (Komparator):** Der Komparator Placebo + ein SGLT2-Inhibitor entspricht nicht der zVT.
NN9535-4339 (SUSTAIN 10)	**Ausschlussgrund A3 (Komparator):** Der Komparator Liraglutid entspricht nicht der zVT für Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung.
NN9535-4114 (SUSTAIN CHINA MRCT)	**Ausschlussgrund A3 (Komparator):** Der Komparator Sitagliptin entspricht nicht der zVT.
NN9535-4416	**Ausschlussgrund A7 (Publikationstyp):** Es liegen keine Ergebnisse vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist.
NN9535-3684	**Ausschlussgrund A6 (Studiendauer):** Die Studie ist mit einer Studiendauer von 12 Wochen kürzer als die Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
SUSTAIN 11 (NN9535-4386)	**Ausschlussgrund A7 (Publikationstyp):** Es liegen keine Ergebnisse vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist.
FLOW (NN9535-4321)	**Ausschlussgrund A7 (Publikationstyp):** Es liegen keine Ergebnisse vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist.
FOCUS (NN9535-4352)	**Ausschlussgrund A7 (Publikationstyp):** Es liegen keine Ergebnisse vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist.
NN9535-4506	**Ausschlussgrund A7 (Publikation):** Es liegen keine Ergebnisse vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist.

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
NN9535-4533	**Ausschlussgrund A7 (Publikation):** Es liegen keine Ergebnisse vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist.
NN9535-4650 (SUSTAIN Switch)	**Ausschlussgrund A7 (Publikation):** Es liegen keine Ergebnisse vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

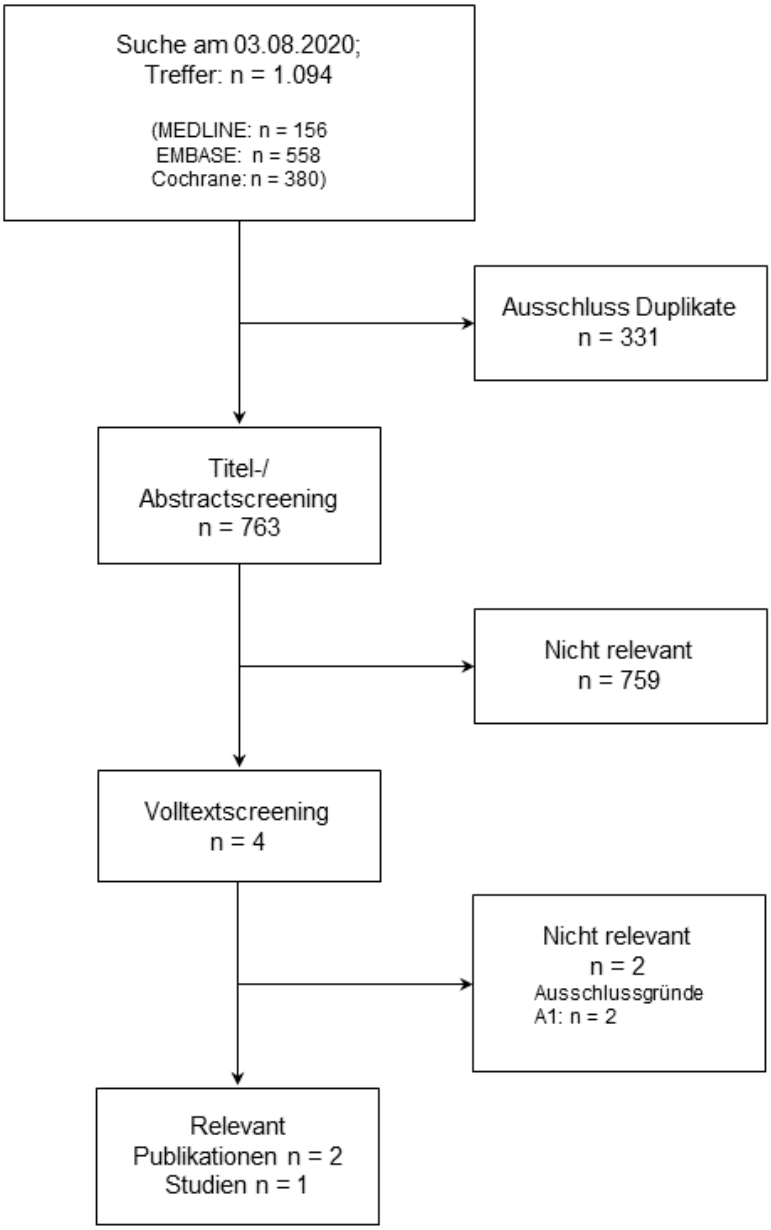


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für direkt vergleichende Studien zwischen dem 03. und 05. August 2020 hat insgesamt 1.094 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 331 Treffer als Dubletten identifiziert. 759 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Die verbleibenden 4 Publikationen wurden im Volltext gesichtet.

Die im Volltext gesichtete Publikation [46] wurde einmal in den Cochrane Libraries und einmal in der Datenbank EMBASE gefunden. Sie entspricht der Studie NN9924-4223 (PIONEER 2) des pharmazeutischen Unternehmers und wurden eingeschlossen.

Außerdem wurden 2 Publikationen zu den Studien NN9535-3744 (SUSTAIN 6) und NN9924-4221 (PIONEER 6) [47, 48] des pharmazeutischen Unternehmers im Volltext gesichtet. Die Studien erfüllen das Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nur teilweise und wurden hier ausgeschlossen. Beide Studien werden im Modul 4E des Dossiers detailliert beschrieben, da sie prinzipiell für die Nutzenbewertung von Semaglutid relevant sind.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
(NN9924-4223) PIONEER 2	clinicaltrials.gov [49] EU-CTR [50] WHO ICTRP [51, 52]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die letzte Suche nach RCT mit Semaglutid in Studienregistern hat zwischen dem 03.08.2020 und 05.08.2020 stattgefunden und war Basis für den abgebildeten Studienstatus.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
PIONEER 2	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404) [53]	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die letzte Suche nach relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA hat am 24.08.2020 stattgefunden.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
(NN9924-4223) PIONEER 2	ja	ja	nein	ja [54]	ja [49-52]	ja [46]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
PIONEER 2 (NN9924-4223)	RCT, offen, parallel	Erwachsene T2DM-Patienten (≥ 18 Jahre) mit HbA_{1c} 7,0–10,5 % unter stabiler Metformin-Dosis (≥ 1.500 mg oder maximale tolerierte Dosis)	- Semaglutid oral 14 mg (N = 411) - Empagliflozin 25 mg (N = 410)	*Screening:* 2 Wochen *Randomisierte Behandlung:* 52 Wochen (davon die ersten 8 Wochen Dosiseskalation) *Nachbeobachtung:* 5 Wochen *Einziger Datenschnitt:* 02.05.2018 (Sicherheit) bzw. 05.07.2018 (Wirksamkeit)	Weltweit in 12 Ländern (Argentinien, Brasilien, Griechenland, Italien, Kroatien, Polen, Russland, Serbien, Spanien, Thailand, Ungarn, USA) 08/2016–03/2018	*Primärer Endpunkt:* Änderung des HbA_{1c}-Wertes *Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:* Änderung des Körpergewichts, SF-36v2 *Patientenrelevante Endpunkte im Rahmen der Sicherheit:* Diabetische Retinopathie, Nierenschädigung, kardiovaskuläre Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, UESI (Hypoglykämien, Pankreatitis, Neoplasien)

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Semaglutid oral**	**Empagliflozin**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
PIONEER 2 (NN9924-4223)	*Dosiseskalation Woche 0 bis 4* Semaglutid oral 3 mg qd *Woche 5 bis 8* Semaglutid oral 7 mg qd *Erhaltungsdosis* Semaglutid oral 14 mg qd *Begleitmedikation* Metformin ≥ 1.500 mg oder maximale tolerierte Dosis	*Dosiseskalation Woche 0 bis 8* Empagliflozin 10 mg qd *Erhaltungsdosis* Empagliflozin 25 mg qd *Begleitmedikation* Metformin ≥ 1.500 mg oder maximale tolerierte Dosis	*Vorbehandlung* Metformin ≥ 1.500 mg oder maximale tolerierte Dosis (stabile Dosis für ≥ 90 Tage)

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Demographische Charakteristika

Studie	**PIONEER 2**	
Gruppe	**Semaglutid oral**	**Empagliflozin**
N	**411**	**410**
Demographische Charakteristika		
Alter (Jahre)		
MW (SD)	57 (10)	58 (10)
Min; Max	30; 84	27; 82
18 – 64 Jahre n (%)	306 (74,5)	300 (73,2)
65 – 74 Jahre n (%)	92 (22,4)	98 (23,9)
75 – 84 Jahre n (%)	13 (3,2)	12 (2,9)
≥ 85 Jahre n (%)	0	0
Geschlecht w/m		
m (%)	206 (50,1)	209 (51,0)
w (%)	205 (49,9)	201 (49,0)
Land n (%)		
Argentinien	25 (6,1)	27 (6,6)
Brasilien	27 (6,6)	34 (8,3)
Kroatien	21 (5,1)	15 (3,7)
Griechenland	25 (6,1)	26 (6,3)
Ungarn	20 (4,9)	26 (6,3)
Italien	20 (4,9)	26 (6,3)
Polen	43 (10,5)	22 (5,4)
Russland	33 (8,0)	27 (6,6)
Serbien	26 (6,3)	25 (6,1)
Spanien	33 (8,0)	37 (9,0)
Thailand	23 (5,6)	18 (4,4)
USA	115 (28,0)	127 (31,0)

Studie	PIONEER 2	
Gruppe	Semaglutid oral	Empagliflozin
N	411	410
Region n (%)		
Europa	221 (53,8)	204 (49,8)
Nordamerika	115 (28,0)	127 (31,0)
Südamerika	52 (12,7)	61 (14,9)
Asien	23 (5,6)	18 (4,4)
Abstammung n (%)		
Kaukasisch	355 (86,4)	353 (86,1)
Afroamerikanisch	26 (6,3)	33 (8,0)
Asiatisch	28 (6,8)	21 (5,1)
Indigene Völker Amerikas/Alaskas	0	0
Hawaiianer/Pazifische Insulaner	0	0
Andere	2 (0,5)	3 (0,7)
Ethnizität n (%)		
Hispanisch oder Latino	91 (22,1)	108 (26,3)
Nicht hispanisch oder Latino	320 (77,9)	302 (73,7)

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Medizinische Charakteristika

Studie	PIONEER 2	
Gruppe	Semaglutid oral	Empagliflozin
N	411	410
HbA_{1c}-Wert		
MW (SD)	8,1 (0,9)	8,1 (0,9)
≤ 7,5 %	134 (32,6)	131 (32,0)
> 7,5 % - ≤ 8,0 %	94 (22,9)	98 (23,9)
> 8,0 % - ≤ 8,5 %	55 (13,4)	58 (14,1)
> 8,5 % - ≤ 9,0 %	51 (12,4)	47 (11,5)
> 9,0 %	77 (18,7)	76 (18,5)
FPG		
MW (SD) (mg/dL)	171,5 (41,8)	174,0 (45,2)
MW (SD) (mmol/L)	9,52 (2,32)	9,66 (2,51)
Diabetesdauer (Jahre)		
MW (SD)	7,2 (5,8)	7,7 (6,3)
Körpergewicht (kg)		
MW (SD)	91,9 (20,5)	91,3 (20,1)
BMI (kg/m^2)		
MW (SD)	32,9 (6,3)	32,8 (5,9)
< 18,5 n (%)	0	0
18,5 – 25 n (%)	29 (7,1)	23 (5,6)
25 – 30 n (%)	124 (30,2)	117 (28,5)
30 – 35 n (%)	126 (30,7)	139 (33,9)
35 – 40 n (%)	82 (20,0)	84 (20,5)
≥ 40 n (%)	49 (11,9)	47 (11,5)
Unbekannt n (%)	1 (< 0,1)	0
Raucherstatus n (%)		
Derzeitiger Raucher	61 (14,8)	59 (14,4)
Nie geraucht	235 (57,2)	228 (55,6)
Früher geraucht	115 (28,0)	123 (30,0)

Studie	PIONEER 2	
Gruppe	Semaglutid oral	Empagliflozin
N	**411**	**410**
Nierenfunktion und Stadium der Niereninsuffizienz		
eGFR (mL/min/1,73 m^2) MW (SD)	96 (15)	95 (15)
Normal n (%)	278 (67,6)	268 (65,4)
Mild n (%)	130 (31,6)	138 (33,7)
Moderat n (%)	3 (0,7)	4 (1,0)
Schwer n (%)	0	0
Endstadium n (%)	0	0
Kardiovaskuläre Erkrankung bei Screening n (%)		
Ischämische Herzerkrankung	57 (13,9)	46 (11,2)
Myokardinfarkt	29 (7,1)	22 (5,4)
Perkutane koronare Intervention	28 (6,8)	17 (4,1)
Bypassoperation	8 (1,9)	8 (2,0)
Herzinsuffizienz	22 (5,4)	16 (3,9)
Linksventrikuläre systolische Dysfunktion	4 (1,0)	6 (1,5)
Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion	6 (1,5)	15 (3,7)
Hypertonie	298 (72,5)	305 (74,4)
Schlaganfall	10 (2,4)	8 (2,0)
Transiente ischämische Attacke	4 (1,0)	8 (2,0)
Periphere arterielle Erkrankung in den oberen oder unteren Extremitäten	14 (3,4)	19 (4,6)
Diabetische Komplikationen bei Screening n (%)		
Retinopathie	32 (7,8)	46 (11,2)
Nicht proliferativ	29 (7,1)	44 (10,7)
Proliferativ	0 (0,0)	2 (0,5)
Unbekannt	3 (0,7)	0 (0,0)
Neuropathie	53 (12,9)	64 (15,6)
Nephropathie	17 (4,1)	15 (3,7)

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Begleitende antidiabetische Medikation bei Randomisierung

Studie	PIONEER 2	
Gruppe	Semaglutid oral	Placebo
N	**411**	**410**
Antidiabetika n (%)		
Biguanide	411 (100,0)	410 (100,0)
Metformin	307 (74,7)	315 (76,8)
Metformin Hydrochlorid	104 (25,3)	95 (23,2)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studiendesign

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Semaglutid oral zusätzlich zu einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes mellitus wurde die Studie PIONEER 2 (NN9924-4223) identifiziert und herangezogen.

PIONEER 2 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multinationale und multizentrische Studie zur Untersuchung der blutzuckersenkenden und gewichtsreduzierenden Wirksamkeit der Behandlung mit Semaglutid oral bei Patienten mit T2DM. Die Studie wies eine randomisierte Behandlungsphase von 52 Wochen auf, in der die Patienten entweder mit Semaglutid oral + Metformin oder mit Empagliflozin + Metformin behandelt wurden. Der randomisierten Behandlungsphase ging eine 2-wöchige Screening-Phase voraus. Nach der randomisierten Behandlungsphase folgte eine Nachbeobachtung von 5 Wochen.

Die randomisierte Behandlungsphase fing mit einer 8-wöchigen Phase der Dosiseskalation an. Während dieser Phase wurden die Dosis im Semaglutid-Arm von 3 mg in den ersten 4 Wochen über 7 mg in den zweiten 4 Wochen auf 14 mg angehoben. Im Empagliflozin-Arm erhielten die Patienten während der gesamten Eskalationsphase eine Dosis von 10 mg, die anschließend auf die Erhaltungsdosis von 25 mg angehoben wurde. Bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase nach 52 Wochen verblieben die Patienten auf der jeweiligen Erhaltungsdosis. Über den gesamten Behandlungszeitraum erhielten die Patienten zusätzlich zu Semaglutid oral bzw. Empagliflozin Metformin. Alle eingeschlossenen Patienten hatten bereits vor Studienbeginn Metformin in maximal verträglicher Dosis oder in einer Dosis von ≥ 1.500 mg erhalten. Die vor Studienbeginn erhaltene Dosis sollte während der randomisierten Behandlung beibehalten werden.

Der primäre Endpunkt der Studie war die „Änderung des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen". Neben dem primären Endpunkt wurde auch der sekundäre Endpunkt „Änderung des Körpergewichts nach 26 Wochen" konfirmatorisch getestet. Unterstützende sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Änderung des HbA_{1c}-Wertes und des Körpergewichts nach 52 Wochen sowie die Änderung im *Physical Component Score* (PCS) und im *Mental Component Score* (MCS) des Lebensqualitätsfragebogens SF-36v2.

Zusätzlich zur Wirksamkeit von Semaglutid oral wurde in der Studie PIONEER 2 die Sicherheit des Wirkstoffs geprüft. Im Rahmen der Sicherheitsprüfung wurden unter der Studienmedikation aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben und u. a. nach Schweregrad und MedDRA-Systematik klassifiziert.

Es fand ein einziger Datenschnitt statt. Dieser spiegelte für die Sicherheitsergebnisse den Stand der Studiendatenbank vom 02.05.2018 und für die Wirksamkeitsergebnisse den Stand vom 05.07.2018 wider. Bereits im März 2018 hatten alle Patienten die Studie beendet.

Adjudizierung

Für die Beurteilung unerwünschter Ereignisse mittels prädefinierter diagnostischer Kriterien wurde ein externes Adjudizierungskomitee (*Event Adjudication Committee*, EAC) eingesetzt. Das Ziel der Adjudizierung war die einheitliche Bewertung durch unabhängige, externe medizinische Experten, die gegenüber der randomisierten Behandlung des jeweiligen Patienten verblindet waren. Im Protokoll waren die im Rahmen der Sicherheitsprüfung festgestellten Ereignisse prädefiniert, die dem EAC zur Adjudizierung vorgelegt wurden (Abbildung 4-2).

Das EAC umfasste 21 ständige Mitglieder, die unabhängig von Novo Nordisk A/S waren und die relevanten medizinischen Fachrichtungen abdeckten. Die Mitglieder waren Experten aus den Fachgebieten Kardiologie (5 Experten), Neurologie (4 Experten), Onkologie (4 Experten), Endokrinologie (1 Experte), Gastroenterologie (4 Experten), Nephrologie (2 Experten) und Intensivmedizin (1 Experte). Die ständigen Mitglieder waren klinische Experten in der Diagnose und Behandlung der folgenden Erkrankungen/medizinischen Ereignisse: Tödliche Ereignisse, akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris), zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke (TIA)), Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, akute Pankreatitis, bösartige Schilddrüsenneoplasien oder C-Zell-Neoplasien, akute Nierenschädigungen und Laktatazidose.

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

Ereignisse, die potentiell für die Adjudizierung in Frage kamen, wurden entweder von den Prüfärzten, durch EKG-Ergebnisse, durch das Durchsuchen aller UEs nach prädefinierten MedDRA PTs oder direkt durch das EAC während der Adjudizierung identifiziert. Sie wurden mittels prädefinierter diagnostischer Kriterien bewertet und als „bestätigt“ oder nicht „bestätigt“ kategorisiert.

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

- Der Studienarzt identifizierte basierend auf den prädefinierten Kriterien ein für die Adjudizierung relevantes Ereignis und machte den entsprechenden Eintrag im UE-Formular des eCRF. Das Ereignis wurde der Firma IQVIA gemeldet, die alle relevanten Unterlagen an das EAC weiterleitete. Das EAC führte anschließend eine unabhängige und verblindete Adjudizierung und Klassifizierung des Ereignisses durch.

- Die Novo Nordisk *Event Adjudication Group* (NN EAG) führte unter allen UEs präspezifizierte MedDRA-Suchen nach prädefinierten PTs durch, um potenziell zu adjudizierende UEs zu identifizieren. Der Vorsitzende des EAC oder ein Delegierter prüfte anschließend, ob ein auf diese Weise identifiziertes Ereignis dem EAC zur Adjudizierung vorgelegt werden sollte. Falls ein Ereignis als relevant für die Adjudizierung angesehen wurde, wurde es an das EAC weitergeleitet.

- IQVIA evaluierte zentral alle EKGs bezüglich Hinweisen auf neue oder stille Myokardinfarkte. Wenn die zentrale EKG-Prüfung Anzeichen eines neuen Myokardinfarktes feststellte, wurden diese Fälle an die NN EAG weitergeleitet. Die NN EAG aktivierte daraufhin das EKG-Adjudizierungsformular im elektronischen Datenerfassungssystem. Dadurch wurde dem betroffenen Studienzentrum mitgeteilt, dass die notwendigen Unterlagen zusammengestellt und ein bestätigendes EKG durchgeführt werden sollte.

- Das EAC identifizierte während der Bewertung von Daten für ein anderes Ereignis zusätzliche relevante Ereignisse für die Adjudizierung. In diesen Fällen sollte der Prüfarzt nach weiteren Informationen zu dem Ereignis befragt werden. Unabhängig von der Meldung des Ereignisses durch den Prüfarzt adjudizierte das EAC alle auf diesem Wege identifizierten Ereignisse.

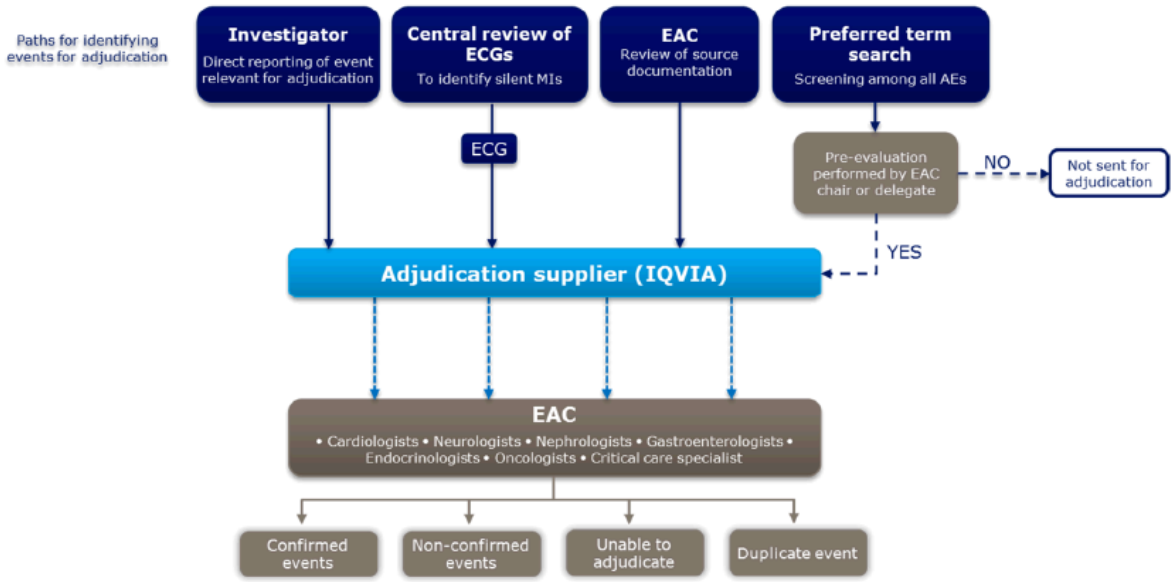


Abbildung 4-2: Pfade für ausgewählte medizinische Ereignisse von besonderem Interesse für die Adjudizierung

Patientenpopulation

Es wurden insgesamt 822 Patienten randomisiert. Die Patienten waren mehrheitlich ≥ 50 Jahre alt und wiesen unter Metformin einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzuckerspiegel auf (HbA_{1c} von 8,1 %). In Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien der Studie erhielten die Patienten vor Studienbeginn als antidiabetische Medikation nur Metformin; kein Patient erhielt ein anderes antidiabetisches Arzneimittel.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Studienpopulation waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-12 bis Tabelle 4-14).

Das durchschnittliche Alter der Patienten in der Semaglutid- und Empagliflozin- Behandlungsgruppe lag bei 57/58 Jahren. Der Großteil der Patienten war jünger als 65 Jahre. Die Geschlechtsverteilung war mit 49,9/49,0 % Frauen in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Auch die Abstammung der Studienteilnehmer war zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die meisten Patienten waren mit 86,4/86,1 % kaukasisch, gefolgt von 6,3/8,0 % Patienten afroamerikanischer Herkunft und 6,8/5,1 % asiatischer Herkunft. Die Verteilung der Patienten pro Land war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Patienten der Semaglutid- und Empagliflozin-Behandlungsgruppe wiesen ein mittleres Gewicht von 91,9/91,3 kg auf. Die Patienten waren sowohl in der Semaglutid-Behandlungsgruppe als auch in der Empagliflozin-Behandlungsgruppe adipös mit einem durchschnittlichen BMI von 32,9/32,8 kg/m^2. Mehr als 60 % jeder Behandlungsgruppe hatte einen BMI ≥ 30 kg/m^2.

Die mittlere glomeruläre Filtrationsrate lag bei 96/95 mL/min/1,73 m^2 für Semaglutid- und Empagliflozin-Patienten. Der Großteil der Patienten wies eine normale Nierenfunktion auf. Eine milde Nierenfunktionsstörung lag bei 31,6/33,7 % der Patienten vor.

Der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert lag bei 8,1 %, wobei 67,4 % der Patienten der Semaglutid-Behandlungsgruppe und 68,0 % der Empagliflozin-Behandlungsgruppe einen $HbA_{1c} \geq 7,5$ % aufwiesen. Der Nüchternplasmaglucosewert war mit 9,52/9,66 mmol/L (171,5/174,0 mg/dL) deutlich erhöht. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei 7,2/7,7 Jahren für Patienten in der Semaglutid- und Empagliflozin-Gruppe. Zu Studienbeginn lag bei 7,1/10,7 % eine nichtproliferative, bei 0,0/0,5 % eine proliferative und bei 0,7/0,0 % eine Retinopathie mit unbekanntem Status vor. Zudem wiesen 12,9/15,6 % eine Neuropathie und 4,1/3,7 % der Patienten eine Nephropathie auf.

Zulassungskonformität der Studienpopulation bezüglich der Notwendigkeit der Therapieintensivierung

Bei der Studienpopulation von PIONEER 2 handelt es sich mehrheitlich um Patienten ≥ 50 Jahre, bei denen bereits seit mehreren Jahren eine T2DM-Diagnose vorliegt. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie waren die Patienten mit Metformin in stabiler und maximal verträglicher Dosis oder einer stabilen Dosis von ≥ 1.500 mg vorbehandelt. Außer Metformin hatten die Patienten mindestens in den 90 Tagen vor Einschluss in die Studie keine andere Diabetes-Medikation erhalten. Unter dieser Vorbehandlung wiesen die Patienten bei Einschluss in die Studie einen HbA_{1c} zwischen 7,0 und 10,5 % auf.

Gemäß der NVL liegt der Zielkorridor des HbA_{1c}-Wertes für T2DM-Patienten prinzipiell bei 6,5 % bis 7,5 %, wobei dieser Zielkorridor an die patientenindividuelle Behandlungssituation angepasst werden sollte [19]. Der mittlere Baseline-HbA_{1c}-Wert der Studienpopulation von PIONEER 2 lag mit 8,1 % deutlich oberhalb des Zielkorridors. 67,7 % der Studienpopulation wiesen einen HbA_{1c}-Wert über 7,5 % auf, was auf die Notwendigkeit einer Therapieintensivierung bei diesen Patienten hindeutet. Bei dieser Betrachtung unberücksichtigt bleiben Komorbiditäten, die laut NVL explizit bei der Abwägung des anzustrebenden HbA_{1c}-Wertes zu berücksichtigen sind. Zudem sollte laut NVL bei der Wahl des individuellen HbA_{1c}-Therapieziels das Risiko für Hypoglykämien berücksichtigt werden. GLP-1-Analoga, zu denen Semaglutid zählt, bergen kein intrinsisches Hypoglykämierisiko, da ihre Wirkung vom aktuellen Plasmaglucosespiegel abhängig ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

PIONEER 2 wurde als multinationale Studie mit Patienten innerhalb und außerhalb Europas durchgeführt. Aufgrund des internationalen, multizentrischen Studiendesigns kann die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht per se vorausgesetzt werden und wird daher im Folgenden dargelegt.

Gemäß Qualitätsbericht DMP Nordrhein 2016 ist die Geschlechterverteilung mit 49,0 % weiblichen und 51,0 % männlichen T2DM-Patienten ausgeglichen [55]. Das durchschnittliche Alter liegt bei 68,4 ± 12,4 Jahren. Fast die Hälfte aller Patienten weist einen Body-Mass-Index von 30 kg/m^2 oder mehr auf. Der Anteil aktiver Raucher liegt durchschnittlich bei ca. 15 %.

Bei 93 % aller im DMP betreuten Patienten liegt mindestens eine Begleit- und Folgeerkrankung vor. Bei Patienten ≥ 76 Jahren erhöht sich dieser Anteil auf fast 98 %. Die häufigste Begleiterkrankung ist bei mehr als acht von zehn Patienten die arterielle Hypertonie, gefolgt von einer Fettstoffwechselstörung, an der zwei Drittel aller Patienten leiden und einer koronaren Herzkrankheit bei mehr als jedem vierten sowie einer diabetischen Neuropathie bei annähernd jedem vierten und einer diabetischen Nephro- oder Retinopathie sowie einer chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung (COPD) bei etwa jedem achten bis zehnten Patienten. Bei einem Drittel aller Patienten liegt mindestens eine diabetische Folgekomplikation vor. Lediglich eine diabetische Folgekomplikation liegt bei 22,5 % der Patienten vor. Schwerwiegende diabetische Folgeschädigungen, wie Amputationen, Dialysepflicht oder Erblindung, sind bei weniger als einem von hundert Patienten dokumentiert [55].

Fast alle Begleiterkrankungen sind altersabhängig. So sind die 66- bis 75-jährigen bzw. die 76-jährigen und älteren Patienten in einem substanziell höheren Ausmaß von Begleiterkrankungen betroffen als die bis zu 65 Jahre alten Patienten. In der ältesten Patientengruppe ≥ 76 Jahre verdoppelt sich im Vergleich zu Patienten der Altersgruppe ≤ 65 Jahre die relative Häufigkeit einer Neuro- oder Nephropathie sowie die einer Amputation, Dialyse oder Erblindung, einer koronaren Herzkrankheit, oder eines Myokardinfarkts. Eine Retinopathie, eine arterielle Verschlusskrankheit oder ein Schlaganfall treten dreimal häufiger auf und viermal häufiger kommt es zu einer chronischen Herzinsuffizienz [55].

Von den insgesamt 821 randomisierten Studienteilnehmern der Studie PIONEER 2 (*Full Analysis Set*, FAS) wurden 667 (81,3 %) in europäischen Zentren (Griechenland, Italien, Kroatien, Polen, Russland, Serbien, Spanien, Ungarn) oder in den USA behandelt. Es wird davon ausgegangen, dass der Versorgungsstandard in diesen Ländern prinzipiell vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext ist. Außerdem waren Studienzentren in Argentinien, Brasilien und Thailand an der Durchführung von PIONEER 2 beteiligt.

Ferner setzt sich die Patientenpopulation mehrheitlich aus Patienten kaukasischer Herkunft zusammen (> 80 %). Das Alter lag im Median bei 59 Jahren und entspricht damit der zu erwartenden T2DM-Population in Deutschland. Die Patienten waren mit Metformin vorbehandelt. Auch diese antidiabetische Therapie entspricht den Empfehlungen der NVL [19].

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

Zur weiteren Überprüfung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurden Subgruppenanalysen nach Region untersucht. Es zeigte sich keine Effektmodifikationen über alle patientenrelevanten Endpunkte für den potentiellen Effektmodifikator Region (Westeuropa vs. Rest der Welt).

Aufgrund der beschriebenen Strukturgleichheit, v. a. bezüglich der klinischen Parameter, zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation und der fehlenden Hinweise auf Effektmodifikationen wird davon ausgegangen, dass die in der Studie PIONEER 2 beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung in Deutschland unter Alltagsbedingungen auftreten und die Studienergebnisse somit uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Bei der Dosierung von Semaglutid oral mit einer Erhaltungsdosis von 14 mg und der vorhergehenden Dosissteigerung ab 3 mg und über 7 mg handelt es sich um die in der Europäischen Union zugelassenen Dosierungen [3]. Auch die Dosierungen von Empagliflozin und Metformin entsprechen den in der Europäischen Union zugelassenen Dosierungen [9, 14]. Die Ergebnisse der Studie PIONEER 2 sind daher auch bezüglich der angewendeten Dosierungen der Studienmedikation auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PIONEER 2	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PIONEER 2 ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde per Computerverfahren durch Novo Nordisk A/S generiert. Die Gruppenzuteilung fand mittels Internet-basiertem IV/WRS-System (Interactive Voice-/Web Response-System) statt, wodurch eine adäquate Verdeckung der Randomisierung gewährleistet war. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Trotz des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial der Studie daher insgesamt als niedrig einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: PIONEER 2 ***Nutzendimension*** **Endpunkt**
Mortalität
• Bestätigte Todesfälle[1]
• Kardiovaskulärer Tod[1]
Morbidität
• Änderung des HbA_{1c}-Wertes
• Änderung des Körpergewichts
•
• Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse[1] o Akutes Koronarsyndrom[1] o Zerebrovaskuläre Ereignisse[1] o Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz[1]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
• SF-36v2 (36-Item Short Form Version 2)
Sicherheit
• Gesamtrate unerwünschte Ereignisse o Jegliche UEs o Schwerwiegende UEs o UEs nach Schweregrad o Therapieabbruch aufgrund von UEs
• UEs von speziellem Interesse[2] o Hypoglykämien - schwere Hypoglykämie (als SUE berichtet) - Symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL) o Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen o Pankreatitis o Neoplasie o Akute Nierenschädigung[1]
1: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein externes Komitee (*Event Adjudication Committee*, EAC). Aufgrund deren höherer Validität werden nur durch das EAC bestätigte Ereignisse dargestellt.

Studie: PIONEER 2
Nutzendimension
Endpunkt
2: Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse werden nicht als UESI, sondern im Rahmen der Aufschlüsselung der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) berichtet

Analysepopulationen und Beobachtungszeiträume

In der Studie PIONEER 2 wurden verschiedene Analysepopulationen und Beobachtungszeiträume definiert, die je nach Endpunkt der Auswertung zugrunde gelegt wurden.

Full Analysis Set (FAS)

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

Per Protocol Analysis Set (PP)

Die PP-Population umfasst alle Patienten aus der FAS-Population, die kein Einschlusskriterium verletzt und kein Ausschlusskriterium erfüllt haben, einen validen HbA_{1c}-Wert zu Baseline aufweisen, mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhalten haben und nach Woche 14 mindestens einen validen HbA_{1c}-Wert aufweisen, ohne Rescue Medication angewendet zu haben. Die Ergebnisse der Patienten wurden dem Behandlungsarm zugerechnet, dessen Medikation sie tatsächlich während des Großteils der randomisierten Behandlungsphase erhalten haben.

Safety Analysis Set (SAS)

Die SAS-Population enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse der Patienten wurden dem Behandlungsarm zugerechnet, dessen Medikation sie tatsächlich während des Großteils der randomisierten Behandlungsphase erhalten haben.

In-trial-Beobachtungszeitraum

Der *In-trial*-Beobachtungszeitraum begann am Tag der Randomisierung und endete am Tag der letzten geplanten Visite, die eine der folgenden sein konnte:

- Follow-up-Visite für Patienten, die die Behandlung abgeschlossen hatten
- Die End-of-Treatment-Visite oder die vorzeitige Follow-up-Visite für Patienten, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten, je nachdem, welche später erfolgte
- Der letzte Kontakt zum Patienten für Patienten, die die Studie abgebrochen hatten, für die Nachbeobachtung nicht kontaktiert werden konnten (*lost to follow-up*) oder gestorben waren

On-treatment-Beobachtungszeitraum

Der *On-treatment*-Beobachtungszeitraum begann am Tag der ersten Anwendung der Studienmedikation. Das Enddatum war abhängig vom jeweils betrachteten Untersuchungsergebnis:

- Für alle Wirksamkeits- und bestimmte Sicherheitsuntersuchungen (Laboruntersuchungen, körperliche Untersuchung und Vitalwerte) wurde ein Plus-3-Tage-Fenster verwendet und der Beobachtungszeitraum endete am Tag der letzten Dosis der Studienmedikation plus einem 3-Tage-Fenster.

- Für die übrigen Sicherheitsuntersuchungen (EKG, Augenuntersuchung, UEs, adjudizierte Ereignisse und Hypoglykämien) wurde ein Plus-38-Tage-Fenster verwendet und der Beobachtungszeitraum endete am ersten der folgenden Zeitpunkte:

    - Follow-up-Visite

    - Vorzeitige Follow-up-Visite

    - Letzte Anwendung der Studienmedikation plus 38 Tage

    - Ende des *In-trial*-Beobachtungszeitraums

On-treatment-ohne-Rescue-Medication-Beobachtungszeitraum

Der *On-treatment*-ohne-*Rescue-Medication*-Beobachtungszeitraum begann am Tag der ersten Anwendung der Studienmedikation und endete am ersten der folgenden Zeitpunkte:

- Ende des *On-treatment*-Beobachtungszeitraums

- Beginn der Rescue Medication (d. h. zusätzliche antidiabetische Medikation oder Steigerung der Dosis bestehender antidiabetischer Medikation um > 20 % für > 21 Tage)

Im Dossier herangezogene Population

Für das Dossier werden für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität die Ergebnisse der FAS-Population während des *In-trial*-Beobachtungszeitraums herangezogen. Dies entspricht einer Auswertung nach dem ITT-Prinzip. Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität und Sicherheit werden die Ergebnisse der SAS-Population während des *In-trial*-Beobachtungszeitraums herangezogen.

4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1.1 Bestätigte Todesfälle – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Bestätigte Todesfälle“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 2	Definition: Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Erhebung von UEs als jegliches UE, das zum Tode führte, erfasst. Jeder Todesfall wurde dem EAC zur Bestätigung vorgelegt. Erhebungszeitpunkt: UEs inklusive UEs, die zum Tode führten, wurden außer bei der Screening-Visite (bis zu 2 Wochen vor Randomisierung) zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst. Analyse: UEs inklusive UEs, die zum Tode führten, wurden auf Grundlage von nicht-parametrischen Analysen (2x2-Kontingenztafeln) des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ja oder nein) ausgewertet. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der SAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum.

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Bestätigte Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER 2	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PIONEER 2 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. Der Tod eines Patienten ist jedoch ein objektiv feststellbares Ereignis, dessen Erfassung nicht von der individuellen Bewertung des Patienten oder des behandelnden Arztes beeinflusst wird. Das ITT-Prinzip war in der Studie adäquat umgesetzt, da bei den Sicherheitsendpunkten gemäß den Vorgaben des ICH alle randomisierten Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation ausgewertet wurden. Weniger als 5 % der randomisierten Patienten schlossen die Studie nicht ab. Der Endpunkt „Bestätigte Todesfälle“ weist daher trotz des offenen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Bestätigte Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Todesfälle						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
PIONEER 2 (SAS, *In-trial*)						
Semaglutid oral	410	0 (0,0)	0,33 [0,01; 8,14]	0,33 [0,01; 8,17]	-0,24 [-0,72; 0,23]	0,3708¤
Empagliflozin	409	1 (0,2)				
1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (¤: Barnards unbedingter exakter Test; ¤¤: Fishers exakter Test) *Post-hoc*-Analyse						

Im Verlauf der Studie trat insgesamt ein Todesfall auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von Todesfällen zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin wurde daher nicht festgestellt. Der Todesfall trat unter der Behandlung mit Empagliflozin auf (Tabelle 4-19).

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

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, es wurde nur eine relevante RCT identifiziert.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie PIONEER 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.1.2 Kardiovaskulärer Tod – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „kardiovaskulärer Tod“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 2	Definition: Der Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ wurde im Rahmen der Erhebung von UEs als Anzahl der Patienten erhoben, die gemäß der Einschätzung des EAC aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses oder mit unbekannter Ursache verstorben waren. Alle während der Studie aufgetretenen Todesfälle, die im Rahmen der Erfassung von UEs berichtet wurden, wurden dem EAC zur Beurteilung vorgelegt. Die folgenden Ereignisse erfasste das EAC als kardiovaskuläre Todesfälle: • Tod aufgrund eines akuten Myokardinfarkts • Plötzlicher Herztod • Tod aufgrund von Herzinsuffizienz • Tod aufgrund von Schlaganfall • Tod aufgrund kardiovaskulärer Eingriffe • Tod aufgrund kardiovaskulärer Blutung • Tod anderer kardiovaskulärer Ursache (Ursache, die nicht in den oben genannten Kategorien enthalten ist, aber bekannt war und spezifisch ist, z. B. pulmonale Embolie oder periphere Arterienerkrankung) • Todesfälle, für die keine andere spezifische kardiovaskuläre oder nicht kardiovaskuläre Ursache festgestellt werden konnte, wurden als kardiovaskuläre Todesfälle eingeordnet Erhebungszeitpunkt: UEs inklusive UEs, die zum Tode führten, wurden außer bei der Screening-Visite (bis zu 2 Wochen vor Randomisierung) zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst. Analyse: Die kardiovaskulären Todesfälle wurden auf Grundlage von nicht-parametrischen Analysen (2x2-Kontingenztafeln) des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ja oder nein) ausgewertet. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der SAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum.

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulärer Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PIONEER 2 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Prüfärzte und Studienteilnehmer waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. Der Tod eines Patienten ist jedoch ein objektiv feststellbares Ereignis, dessen Erfassung nicht von der individuellen Bewertung des Patienten oder des behandelnden Arztes beeinflusst wird. Es besteht daher ein niedriges Verzerrungspotenzial hinsichtlich der Meldung eines aufgetretenen Ereignisses an das EAC, das bewertete, ob ein Todesfall eine kardiovaskuläre Ursache hatte. Das EAC war verblindet und wird als Erheber des Endpunkts angesehen, da nur die vom EAC bestätigten Ereignisse in der Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Das ITT-Prinzip war in der Studie adäquat umgesetzt, da bei den Sicherheitsendpunkten gemäß den Vorgaben des ICH alle randomisierten Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation ausgewertet wurden. Weniger als 5 % der randomisierten Patienten schlossen die Studie nicht ab. Der Endpunkt kardiovaskulärer Tod weist daher trotz des offenen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für kardiovaskulärer Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kardiovaskulärer Tod						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
PIONEER 2 (SAS, *In-trial*)						
Semaglutid oral	410	0 (0,0)	0,33 [0,01; 8,14]	0,33 [0,01; 8,17]	-0,24 [-0,72; 0,23]	0,3708¤
Empagliflozin	409	1 (0,2)				
not est.: Nicht bestimmbar 1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (¤: Barnards unbedingter exakter Test; ¤¤: Fishers exakter Test) *Post-hoc*-Analyse						

Im Verlauf der Studie trat insgesamt ein Todesfall auf, der vom EAC als Tod unklarer Ursache und somit entsprechend der Operationalisierung des Endpunkts als kardiovaskulärer Tod erfasst wurde. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von kardiovaskulären Todesfällen zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin wurde nicht festgestellt. Der kardiovaskuläre Todesfall trat unter der Behandlung mit Empagliflozin auf (Tabelle 4-22).

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

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, es wurde nur eine relevante RCT identifiziert.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie PIONEER 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Änderung des HbA_{1c}-Wertes – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 2	Definition: Die Änderung des HbA_{1c}-Wertes war operationalisiert als mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes von der Randomisierung (Baseline) bis Woche 26 (primärer Endpunkt der Studie) oder Woche 52 der Behandlung. Erhebungszeitpunkt: HbA_{1c}-Werte wurden aus Blutproben bestimmt, die bei den Visiten zu Woche 0 (Baseline), 4, 8, 14, 20, 26, 32, 38, 45 und 52 (Ende der randomisierten Behandlung) entnommen wurden. Die HbA_{1c}-Werte wurden auch dann zu den genannten Zeitpunkten bestimmt, wenn ein Patient die randomisierte Behandlung vorzeitig beendete. Für das vorliegende Dossier wird die Auswertung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Woche 52 als maßgeblich betrachtet, da diese Auswertung den gesamten randomisierten Behandlungszeitraum abbildet. Die Auswertung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Woche 26 wird ergänzend dargestellt, da es sich bei dieser Auswertung um den primären Endpunkt der Studie handelte. Analyse: Fehlende post-Baseline-Werte wurden mittels eines *pattern mixture models* mit multipler Imputation imputiert. Die Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 26 oder 52 wurde anhand des Mittelwertes der Änderung von Baseline und des Standardfehlers beschrieben. Fehlende post-Baseline-Werte wurden mit einem *Pattern Mixture Model* mit multiplen Imputationen geschätzt. Die Änderung von Baseline wurde für jeden der 1000 auf diese Weise imputierten Datensätze mit einem ANCOVA-Modell bestimmt, das die Behandlung und wenn erforderlich die Region, die Subgruppe und die Interaktion zwischen der Subgruppe und der Behandlung als feste Effekte und den korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate beinhaltete. Die resultierenden Werte wurden gemäß Rubins Regel zusammengefasst. Die Hypothese eines sich von 0 unterscheidenden Behandlungseffektes wurde mit einem unadjustierten zweiseitigen t-Test geprüft. Der zeitliche Verlauf des mittleren HbA_{1c}-Wertes bei Patienten beider Behandlungsgruppen wird grafisch dargestellt. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum.

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung des HbA_{1c}-Wertes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER 2	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PIONEER 2 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. Der HbA_{1c}-Wert ist jedoch ein objektiv messbarer Parameter, der für alle Patienten zu *a priori* festgelegten Zeitpunkten erhoben wurde. Die Bestimmung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes wird daher nicht von der individuellen Bewertung des Patienten oder des behandelnden Arztes beeinflusst. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte entsprechend des ITT-Prinzips und weniger als 5 % der randomisierten Patienten schlossen die Studie nicht ab. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Der Endpunkt weist dementsprechend trotz des offenen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Änderung des HbA$_{1c}$-Wertes" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Änderung des HbA$_{1c}$-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung des HbA$_{1c}$-Wertes in %							
	Baseline		**Erhebungs-zeitpunkt[1]**		**Änderung von BL**		
Behandlung	**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MW (SE)**	**MWD [95 %-KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 %-KI]**
PIONEER 2 (FAS, *In-trial*) – Woche 52							
Semaglutid oral	411	8,14 (0,9)	384	6,80 (1,0)	-1,30 (0,0)	-0,40 [-0,54; -0,27] p < 0,0001	-0,35 [-0,49; -0,21]
Empagliflozin	410	8,14 (0,9)	382	7,21 (0,9)	-0,89 (0,0)		
PIONEER 2 (FAS, *In-trial*) – Woche 26							
Semaglutid oral	411	8,14 (0,9)	392	6,79 (1,1)	-1,31 (0,0)	-0,44 [-0,57; -0,31] p < 0,0001	-0,44 [-0,58; -0,30]
Empagliflozin	410	8,14 (0,9)	395	7,25 (0,8)	-0,86 (0,0)		

1: Woche 52 bzw. Woche 26
2: Nicht-adjustierter p-Wert aus einem zweiseitigen Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)

A-priori-Analyse; Woche 26: Primärer Endpunkt der Studie

Am Ende der randomisierten Behandlungsphase der Studie (Woche 52) erzielten die Patienten unter Semaglutid oral ausgehend von einem Baseline-Wert von 8,14 % im Mittel eine Reduktion des HbA$_{1c}$-Wertes um -1,30 Prozentpunkte. Die Patienten unter Empagliflozin erzielten hingegen von dem gleichen Baseline-Wert ausgehend eine Reduktion um -0,89 Prozentpunkte. Die Mittelwertdifferenz der Änderung des HbA$_{1c}$-Wertes von Baseline zu Woche 52 zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin betrug demnach -0,40 [-0,54; -0,27] Prozentpunkte. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA$_{1c}$-Wertes unter Semaglutid oral im Vergleich zu Empagliflozin (p < 0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g betrug -0,35 [-0,49; -0,21]. Der beobachtete Vorteil von Semaglutid oral hinsichtlich der Änderung des HbA$_{1c}$-Wertes in Woche 52 war gemäß diesem Effektschätzer klinisch relevant, da das 95 %-Konfidenzintervall des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag (Tabelle 4-25).

Zum Zeitpunkt der Erhebung des primären Endpunkts der Studie (Woche 26) erzielten die Patienten unter Semaglutid oral ausgehend von einem Baseline-Wert von 8,14 % im Mittel sogar eine Reduktion des HbA$_{1c}$-Wertes um -1,31 Prozentpunkte. Die Patienten unter Empagliflozin erzielten hingegen von dem gleichen Baseline-Wert ausgehend eine Reduktion um -0,86 Prozentpunkte. Die Mittelwertdifferenz der Änderung des HbA$_{1c}$-Wertes von Baseline zu Woche 26 zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin betrug demnach -0,44 [-0,57; -0,31] Prozentpunkte. Auch für diesen primären Endpunkt entspricht dies einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA$_{1c}$-Wertes unter Semaglutid oral im Vergleich zu Empagliflozin (p < 0,0001), wobei der Vorteil zugunsten von Semaglutid oral in

Woche 26 geringfügig größer war als am Ende der randomisierten Behandlung in Woche 52. Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g betrug in Woche 26 -0,44 [-0,58; -0,30]. Der beobachtete Vorteil von Semaglutid oral hinsichtlich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes war gemäß diesem Effektschätzer demnach auch in Woche 26 klinisch relevant, da das 95 %-Konfidenzintervall des Hedges‘ g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag (Tabelle 4-25).

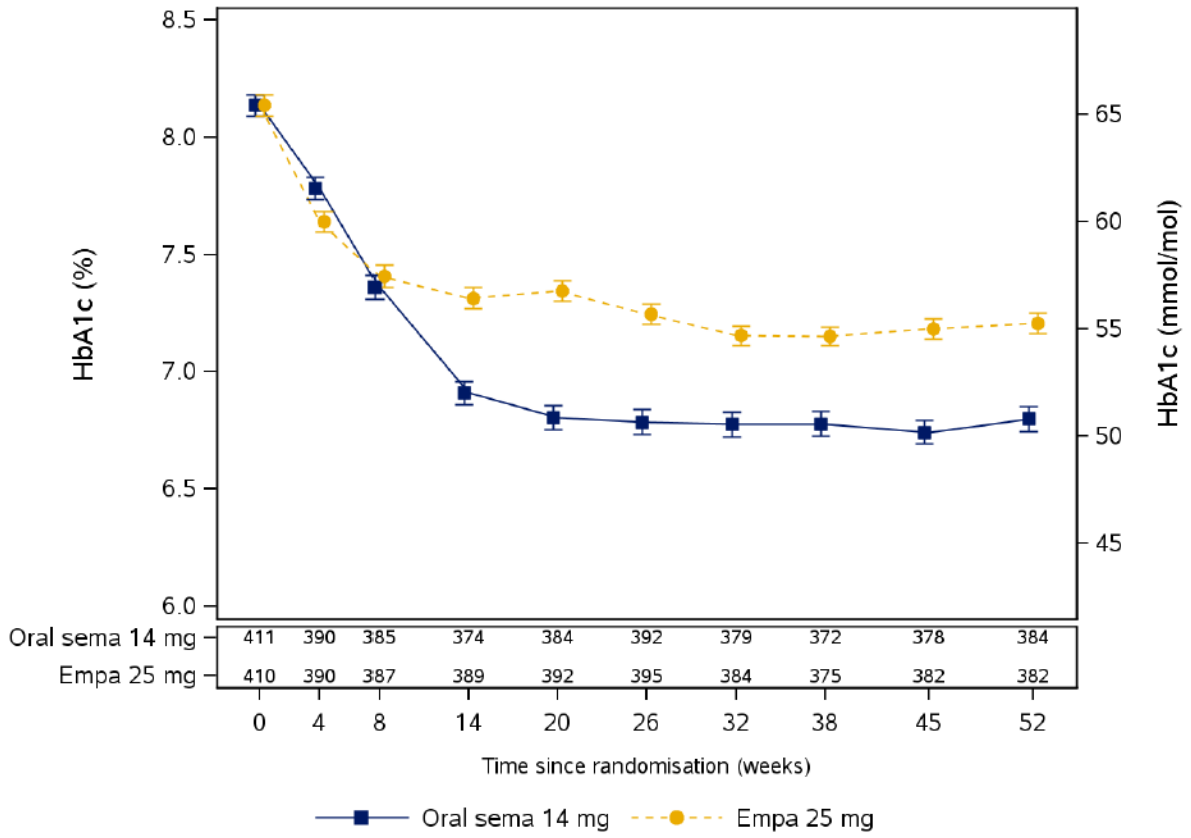


Abbildung 4-3: Beobachtete Änderung des HbA_{1c}-Wertes während der randomisierten Behandlung in der Studie PIONEER 2. Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Zahlen in der unteren Zeile geben die Anzahl der Patienten an, die zum jeweiligen Mittelwert beigetragen haben.

Die Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes über den Verlauf der Studie zeigt, dass nach Woche 8 unter Semaglutid oral bis Woche 20 eine weitere deutliche Reduktion unter 7,0 % eintrat, während der HbA_{1c}-Wert unter Empagliflozin ungefähr bei 7,3 % auf dem Niveau von Woche 8 konstant blieb und sich nur noch geringfügig verringerte. Ab Woche 20 blieb der HbA_{1c}-Wert dann auch unter Semaglutid auf einem Niveau unter 7,0 % konstant (Abbildung 4-3). Dementsprechend wurde, wie oben beschrieben, sowohl in Woche 26 als auch in Woche 52 eine signifikant stärkere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes unter Semaglutid oral beobachtet, obwohl die HbA_{1c}-Reduktion bis Woche 8 unter beiden Arzneimitteln in etwa gleich verlief.

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

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, es wurde nur eine relevante RCT identifiziert.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie PIONEER 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.2.2 Änderung des Körpergewichts – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Änderung des Körpergewichts“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 2	Definition: Die Änderung des Körpergewichts war operationalisiert als mittlere Änderung des Körpergewichts von der Randomisierung (Baseline) bis Woche 26 (konfirmatorischer sekundärer Endpunkt der Studie) oder Woche 52 der Behandlung. Erhebungszeitpunkt: Das Körpergewicht wurde bei den Visiten zu Woche 0 (Baseline), 4, 8, 14, 20, 26, 32, 38, 45 und 52 (Ende der randomisierten Behandlung) bestimmt. Das Körpergewicht wurde auch dann zu den genannten Zeitpunkten bestimmt, wenn ein Patient die randomisierte Behandlung vorzeitig beendete. Für das vorliegende Dossier wird die Auswertung der Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 52 als maßgeblich betrachtet, da diese Auswertung den gesamten randomisierten Behandlungszeitraum abbildet. Die Auswertung der Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 26 wird ergänzend dargestellt, da es sich bei dieser Auswertung um den konfirmatorischen sekundären Endpunkt der Studie handelte. Analyse: Fehlende post-Baseline-Werte wurden mittels eines *pattern mixture models* mit multipler Imputation imputiert. Die Änderung des Körpergewichts bis Woche 26 oder 52 wurde anhand des Mittelwertes der Änderung von Baseline und des Standardfehlers beschrieben. Fehlende post-Baseline-Werte wurden mit einem *Pattern Mixture Model* mit multiplen Imputationen geschätzt. Die Änderung von Baseline wurde für jeden der 1000 auf diese Weise imputierten Datensätze mit einem ANCOVA-Modell bestimmt, das die Behandlung und wenn erforderlich die Region, die Subgruppe und die Interaktion zwischen der Subgruppe und der Behandlung als feste Effekte und den korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate beinhaltete. Die resultierenden Werte wurden gemäß Rubins Regel zusammengefasst. Die Hypothese eines sich von 0 unterscheidenden Behandlungseffektes wurde mit einem unadjustierten zweiseitigen t-Test geprüft. Der zeitliche Verlauf des mittleren Körpergewichts bei Patienten beider Behandlungsgruppen wird grafisch dargestellt. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum.

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung des Körpergewichts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER 2	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PIONEER 2 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. Das Körpergewicht ist jedoch ein objektiv messbarer Parameter, der für alle Patienten zu *a priori* festgelegten Zeitpunkten erhoben wurde. Die Bestimmung der Änderung des Körpergewichts wird daher nicht von der individuellen Bewertung des Patienten oder des behandelnden Arztes beeinflusst. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte entsprechend des ITT-Prinzips und weniger als 5 % der randomisierten Patienten schlossen die Studie nicht ab. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Der Endpunkt weist dementsprechend trotz des offenen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Änderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung des Körpergewichts in kg							
	Baseline		**Erhebungs-zeitpunkt[1]**		**Änderung von BL**		
Behandlung	**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MW (SE)**	**MWD [95 %-KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 %-KI]**
PIONEER 2 (FAS, *In-trial*) – Woche 52							
Semaglutid oral	411	91,93 (20,5)	386	87,94 (20,2)	-3,79 (0,3)	-0,18 [-0,88; 0,53] p = 0,6231	-
Empagliflozin	410	91,30 (20,1)	383	87,75 (19,6)	-3,62 (0,3)		
PIONEER 2 (FAS, *In-trial*) – Woche 26							
Semaglutid oral	411	91,93 (20,5)	393	88,25 (20,4)	-3,83 (0,2)	-0,09 [-0,66; 0,48] p = 0,7593	-
Empagliflozin	410	91,30 (20,1)	396	87,35 (19,3)	-3,74 (0,2)		

1: Woche 52 bzw. Woche 26
2: Nicht-adjustierter p-Wert aus einem zweiseitigen Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)

A-priori-Analyse; Woche 26: Konfirmatorischer sekundärer Endpunkt der Studie

Am Ende der randomisierten Behandlungsphase der Studie (Woche 52) erzielten die Patienten unter Semaglutid oral ausgehend von einem Baseline-Wert von 91,93 kg im Mittel eine Reduktion des Körpergewichts um -3,79 kg. Die Patienten unter Empagliflozin erzielten hingegen ausgehend von einem Baseline-Wert von 91,30 kg eine Reduktion um -3,62 kg. Die Mittelwertdifferenz der Änderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 52 zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin betrug demnach -0,18 [-0,88; 0,53] kg. Es wurde in Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts festgestellt (p = 0,6231; Tabelle 4-28).

Zum Zeitpunkt der Erhebung des konfirmatorischen sekundären Endpunkts der Studie (Woche 26) erzielten die Patienten unter Semaglutid oral ausgehend von einem Baseline-Wert von 91,93 kg im Mittel eine Reduktion des Körpergewichts um -3,83 kg. Die Patienten unter Empagliflozin erzielten hingegen ausgehend von einem Baseline-Wert von 91,30 kg eine Reduktion um -3,74 kg. Die Mittelwertdifferenz der Änderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 26 zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin betrug demnach -0,09 [-0,66; 0,48] kg. Auch für diesen konfirmatorischen sekundären Endpunkt wurde dementsprechend kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin festgestellt (p = 0,7593; Tabelle 4-28).

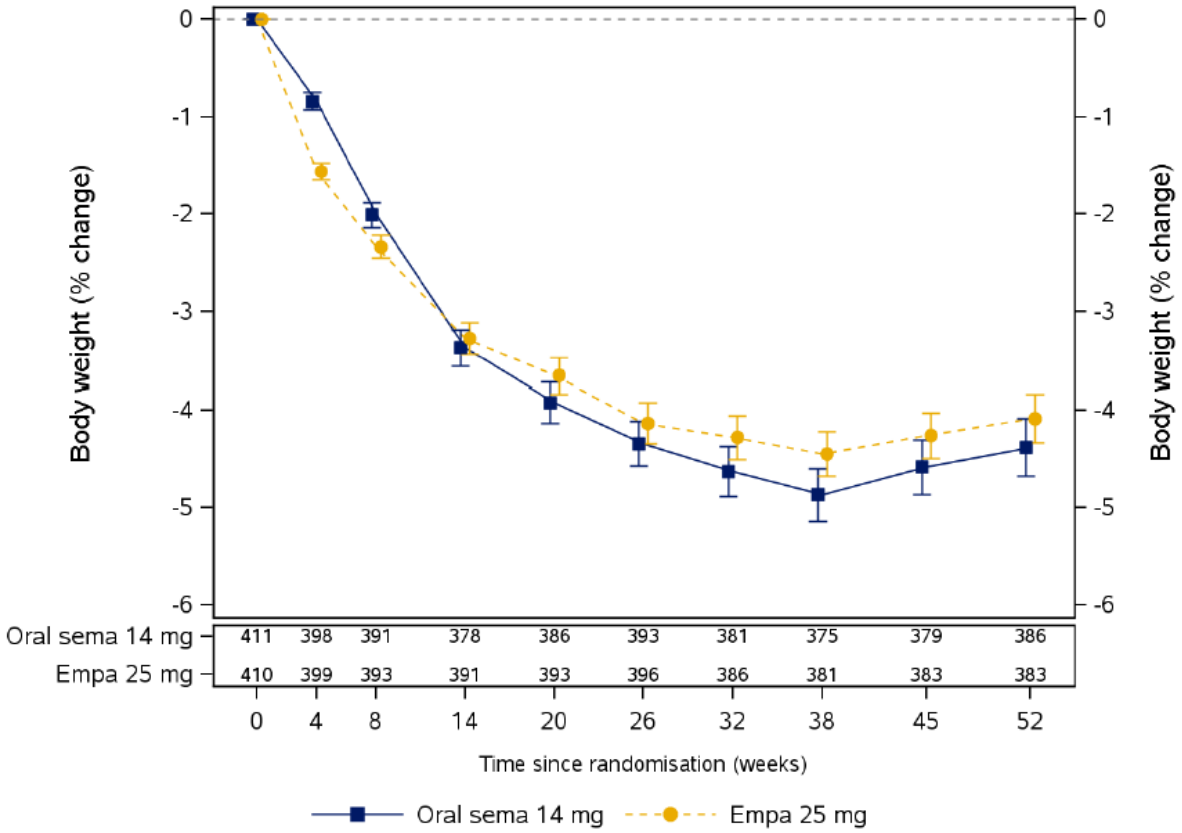


Abbildung 4-4: Beobachtete Änderung des Körpergewichts während der randomisierten Behandlung in der Studie PIONEER 2. Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Zahlen in der unteren Zeile geben die Anzahl der Patienten an, die zum jeweiligen Mittelwert beigetragen haben.

Die Betrachtung der Änderung des Körpergewichts über den Verlauf der Studie zeigt, dass sich das Körpergewicht sowohl unter Semaglutid oral als auch unter Empagliflozin in den ersten 14 Wochen der Behandlung bereits deutlich um mehr als 3 kg reduzierte. In den Wochen 14 bis 38 setzte sich diese Reduktion mit geringerer Intensität fort, sodass in Woche 38 in beiden Armen eine Reduktion des Körpergewichts um mehr als 4 kg festgestellt wurde. Zum Ende der Studie nahm das mittlere Körpergewicht in beiden Studienarmen dann wieder leicht zu. Im Vergleich zu Baseline wurde jedoch immer noch eine deutliche Reduktion beobachtet (Abbildung 4-4).

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

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, es wurde nur eine relevante RCT identifiziert.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie PIONEER 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.2.3 Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 2	Definition: Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse Der Endpunkt „kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse“ wurde im Rahmen der Erhebung von UEs als Anzahl der Patienten erhoben, bei denen im Verlauf der Studie gemäß der Einschätzung des EAC ein bestätigtes kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis auftrat. Das EAC überprüfte anhand der übermittelten Unterlagen, ob eines der folgenden Ereignisse vorlag: *Akutes Koronarsyndrom* Als akutes Koronarsyndrom wurden alle Ereignisse gewertet, die vom EAC als akuter Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI), stiller Myokardinfarkt oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris klassifiziert wurden. *Zerebrovaskuläres Ereignis* Als zerebrovaskuläres Ereignis wurden alle Ereignisse gewertet, die vom EAC als ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, Schlaganfall mit ungeklärter Ursache oder als TIA klassifiziert wurden. *Herzinsuffizienz* Als Herzinsuffizienz wurden alle Ereignisse gewertet, bei denen nach Einschätzung des EAC eine Hospitalisierung aufgrund einer Primärdiagnose von Herzinsuffizienz stattgefunden hatte. Erhebungszeitpunkt: UEs inklusive UEs, die dem EAC zur Bewertung vorgelegt wurden, wurden fortlaufend von den Patienten im Studientagebuch dokumentiert. Der behandelnde Arzt überführte diese Einträge außer bei der Screening-Visite (bis zu 2 Wochen vor Randomisierung) zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer in das eCRF. Analyse: UEs inklusive UEs, die dem EAC zur Bewertung vorgelegt wurden, wurden auf Grundlage von nicht-parametrischen Analysen (2x2-Kontingenztafeln) des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ja oder nein) ausgewertet. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum.

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PIONEER 2 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Prüfärzte und Studienteilnehmer waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. Neben allen vom Prüfarzt als EAC-bewertungsrelevant dokumentierten Ereignissen wurden jedoch auch alle Ereignisse, die in einem prädefinierten MedDRA-PT-Screening als potenzielle EAC-bewertungsrelevant identifiziert wurden, dem EAC zur Bewertung vorgelegt. Es besteht daher ein niedriges Verzerrungspotenzial hinsichtlich der Meldung eines aufgetretenen Ereignisses an das EAC zur Bewertung. Das EAC war verblindet und wird als Erheber des Endpunkts angesehen, da nur die vom EAC bestätigten Ereignisse in der Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte entsprechend des ITT-Prinzips und weniger als 5 % der randomisierten Patienten schlossen die Studie nicht ab. Der Endpunkt kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse weist daher trotz des offenen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
PIONEER 2 (FAS, *In-trial*)						
Alle kardiovaskulären unerwünschten Ereignisse						
Semaglutid oral	411	5 (1,2)	0,83 [0,26; 2,70]	0,83 [0,25; 2,74]	-0,25 [-1,82; 1,33]	0,8282¤
Empagliflozin	410	6 (1,5)				

Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
Akutes Koronarsyndrom						
Semaglutid oral	411	4 (1,0)	3,99 [0,45; 35,55]	4,02 [0,45; 36,12]	0,73 [-0,33; 1,79]	0,2472¤
Empagliflozin	410	1 (0,2)				
Zerebrovaskuläres Ereignis						
Semaglutid oral	411	0 (0,0)	0,11 [0,01; 2,05]	0,11 [0,01; 2,05]	-0,98 [-1,93; -0,02]	0,0460¤
Empagliflozin	410	4 (1,0)				
Herzinsuffizienz						
Semaglutid oral	411	2 (0,5)	2,00 [0,18; 21,92]	2,00 [0,18; 22,14]	0,24 [-0,58; 1,07]	0,6830¤
Empagliflozin	410	1 (0,2)				
1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (¤: Barnards unbedingter exakter Test; ¤¤: Fishers exakter Test) *Post-hoc*-Analyse						

Im Verlauf der Studie traten bei insgesamt 11 Patienten Ereignisse auf, die vom EAC als kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse erfasst wurden. Von diesen 11 Ereignissen traten 5 unter Semaglutid oral und 6 unter Empagliflozin auf. Hinsichtlich der Gesamtrate EAC-bestätigter unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse gab es demnach keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin.

Das EAC erfasste Ereignisse der Kategorien akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläres Ereignis und Herzinsuffizienz als kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse. Bei Betrachtung dieser Ereigniskategorien zeigt sich, dass zerebrovaskuläre Ereignisse unter Semaglutid oral statistisch signifikant seltener auftraten als unter Empagliflozin. Während unter Semaglutid oral bei keinem Patienten ein zerebrovaskuläres Ereignis auftrat, wurden unter Empagliflozin 4 Patienten mit derartigen Ereignissen beobachtet.

Beim akuten Koronarsyndrom standen 4 Patienten mit Ereignis unter Semaglutid oral einem Patienten mit Ereignis unter Empagliflozin gegenüber. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Herzinsuffizienz trat unter Semaglutid oral bei 2 Patienten und unter Empagliflozin bei einem Patienten auf. Auch dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-31).

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

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, es wurde nur eine relevante RCT identifiziert.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie PIONEER 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 SF-36v2 – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von „SF-36v2“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 2	Definition: Die mit dem Fragebogen SF-36v2 (*acute version*) erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden als Änderung des Mittelwerts des PCS und des MCS von Baseline bis Woche 52 ausgewertet. Zusätzlich wurde der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung („Responder“) des PCS oder des MCS ermittelt. Ergänzend wurden außerdem für alle Dimensionen des Fragebogens die Änderung des Mittelwerts sowie der Anteil der Responder bestimmt. Zur Bestimmung des Anteils der Responder wurde auf patientenindividueller Ebene die beobachtete Änderung des jeweiligen SF-36v2-Wertes mit prädefinierten MIDs verglichen. Ein Patient wurde als Responder in einem Summenscore oder einer Dimension des SF-36v2 eingestuft, wenn sich der Wert in dem jeweiligen Summenscore oder der jeweiligen Dimension zwischen Baseline und Woche 52 mindestens um die MID verbessert hatte. Folgende MIDs wurden für PCS und MCS zugrunde gelegt [39]: PCS 3,8 MCS 4,6 Erhebungszeitpunkt: Der Fragebogen wurde von den Patienten bei den Visiten zu Woche 0 (Baseline), 26 und 52 (Ende der randomisierten Behandlung) ausgefüllt. Die Patienten sollten den Fragebogen auch dann zu den genannten Zeitpunkten ausfüllen, wenn sie die randomisierte Behandlung vorzeitig beendet hatten. Sowohl für die Auswertung des Mittelwerts als auch für die Auswertung des Anteils der Responder wird die Änderung von PCS und MCS von Baseline bis Woche 52 als maßgeblich betrachtet, da diese Auswertung den gesamten randomisierten Behandlungszeitraum abbildet. Analyse: Für die Analyse der Änderung des Mittelwerts von Baseline wurden fehlende post-Baseline-Werte mittels eines *pattern mixture models* mit multipler Imputation imputiert. Die Änderung in PCS, MCS und den Werten in den einzelnen Domänen des SF-36v2 bis Woche 52 wurde anhand des Mittelwertes der Änderung von Baseline und des Standardfehlers beschrieben. Fehlende post-Baseline-Werte wurden mit einem *Pattern Mixture Model* mit multiplen Imputationen geschätzt. Die Änderung von Baseline wurde für jeden der 1000 auf diese Weise imputierten Datensätze mit einem ANCOVA-Modell bestimmt, das die Behandlung und wenn erforderlich die Region, die Subgruppe und die Interaktion zwischen der Subgruppe und der Behandlung als feste Effekte und den korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate beinhaltete. Die resultierenden Werte wurden gemäß Rubins Regel zusammengefasst. Die Hypothese eines sich von 0 unterscheidenden Behandlungseffektes wurde mit einem unadjustierten zweiseitigen t-Test geprüft. Die Anteile der Responder wurden auf Grundlage von nicht-parametrischen Analysen (2x2-Kontingenztafeln) des binären Vorhandenseins einer klinisch relevanten Verbesserung (ja oder nein) ausgewertet. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Der zeitliche Verlauf von PCS, MCS und den einzelnen Dimensionen des SF-36v2 bei Patienten beider Behandlungsgruppen wird grafisch dargestellt.

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials des SF-36v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER 2	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PIONEER 2 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Prüfärzte und Studienteilnehmer waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte entsprechend des ITT-Prinzips und weniger als 5 % der randomisierten Patienten schlossen die Studie nicht ab. Da der Fragebogen SF-36v2 von den nicht verblindeten Patienten ausgefüllt wurde und somit die individuelle Bewertung der Lebensqualität durch den Patienten widerspiegelt, resultiert die fehlende Verblindung dennoch in einem hohen Verzerrungspotenzial.

Tabelle 4-34: Rücklaufquoten des SF-36v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Rücklaufquote[1] (%) bezogen auf FAS		
Dimension	**Baseline**	**Woche 26**	**Woche 52**
PIONEER 2			
PCS			
Semaglutid oral (N = 411)	411 (100)	392 (95,4)	386 (93,9)
Empagliflozin (N = 410)	410 (100)	396 (96,6)	382 (93,2)
Körperliche Funktionsfähigkeit			
Semaglutid oral (N = 411)	411 (100)	392 (95,4)	386 (93,9)
Empagliflozin (N = 410)	410 (100)	396 (96,6)	383 (93,4)
Körperliche Rollenfunktion			
Semaglutid oral (N = 411)	411 (100)	392 (95,4)	386 (93,9)
Empagliflozin (N = 410)	410 (100)	396 (96,6)	382 (93,2)

	Rücklaufquote[1] (%) bezogen auf FAS		
Dimension	**Baseline**	**Woche 26**	**Woche 52**
Körperliche Schmerzen			
Semaglutid oral (N = 411)	411 (100)	392 (95,4)	386 (93,9)
Empagliflozin (N = 410)	410 (100)	396 (96,6)	383 (93,4)
Allgemeiner Gesundheitszustand			
Semaglutid oral (N = 411)	411 (100)	392 (95,4)	386 (93,9)
Empagliflozin (N = 410)	410 (100)	396 (96,6)	383 (93,4)
MCS			
Semaglutid oral (N = 411)	411 (100)	392 (95,4)	386 (93,9)
Empagliflozin (N = 410)	410 (100)	396 (96,6)	382 (93,2)
Vitalität			
Semaglutid oral (N = 411)	411 (100)	392 (95,4)	386 (93,9)
Empagliflozin (N = 410)	410 (100)	396 (96,6)	383 (93,4)
Soziale Funktionsfähigkeit			
Semaglutid oral (N = 411)	411 (100)	392 (95,4)	386 (93,9)
Empagliflozin (N = 410)	410 (100)	396 (96,6)	383 (93,4)
Emotionale Rollenfunktion			
Semaglutid oral (N = 411)	411 (100)	392 (95,4)	386 (93,9)
Empagliflozin (N = 410)	410 (100)	396 (96,6)	382 (93,2)
Mentaler Gesundheitszustand			
Semaglutid oral (N = 411)	411 (100)	392 (95,4)	386 (93,9)
Empagliflozin (N = 410)	410 (100)	396 (96,6)	383 (93,4)
1: Anzahl der in die Auswertung eingehenden Patienten			

Zu jedem Erhebungszeitpunkt (Baseline, Woche 26 und Woche 52) und in beiden Studienarmen lagen Daten für PCS, MCS und alle Dimensionen des SF-36v2 von ≥ 93 % der randomisierten Patienten vor. Es liegt daher für keinen Erhebungszeitpunkt ein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial durch eine unzureichende Rücklaufquote vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36v2“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Änderung des SF-36v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung des SF36v2							
	Baseline		**Woche 52**		**Änderung von BL**		
Behandlung	**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MW (SE)**	**MWD [95 %-KI] p-Wert[1]**	**Hedges‘ g [95 %-KI]**
PIONEER 2 (FAS, *In-trial*)							
PCS							
Semaglutid oral	411	50,00 (7,5)	386	50,59 (7,9)	0,44 (0,3)	-1,00 [-1,88; -0,12] p = 0,0263	-0,14 [-0,28; -0,00]
Empagliflozin	410	49,31 (8,0)	382	50,88 (7,8)	1,44 (0,3)		
Körperliche Funktionsfähigkeit							
Semaglutid oral	411	49,04 (8,5)	386	49,71 (8,5)	0,47 (0,3)	-0,63 [-1,55; 0,30] p = 0,1838	-
Empagliflozin	410	49,01 (8,7)	383	50,06 (8,4)	1,09 (0,3)		
Körperliche Rollenfunktion							
Semaglutid oral	411	49,69 (8,0)	386	49,27 (8,5)	-0,64 (0,4)	-1,39 [-2,40; -0,38] p = 0,0069	-0,15 [-0,30; -0,01]
Empagliflozin	410	49,38 (8,6)	382	50,07 (8,6)	0,76 (0,4)		
Körperliche Schmerzen							
Semaglutid oral	411	50,98 (9,4)	386	50,94 (10,2)	-0,09 (0,5)	-1,05 [-2,34; 0,25] p = 0,1123	-
Empagliflozin	410	49,81 (10,3)	383	51,18 (10,3)	0,96 (0,5)		
Allgemeiner Gesundheitszustand							
Semaglutid oral	411	48,18 (7,9)	386	50,60 (8,3)	2,37 (0,4)	0,48 [-0,52; 1,48] p = 0,3461	-
Empagliflozin	410	47,89 (8,5)	383	49,78 (8,9)	1,89 (0,4)		
MCS							
Semaglutid oral	411	49,76 (9,0)	386	50,17 (9,2)	0,23 (0,4)	0,20 [-0,93; 1,33] p = 0,7240	-
Empagliflozin	410	50,13 (9,8)	382	50,02 (9,7)	0,02 (0,4)		
Vitalität							
Semaglutid oral	411	53,43 (8,6)	386	54,36 (8,4)	0,79 (0,4)	-0,37 [-1,37; 0,64] p = 0,4748	-
Empagliflozin	410	53,09 (9,1)	383	54,33 (9,4)	1,16 (0,4)		
Soziale Funktionsfähigkeit							
Semaglutid oral	411	50,06 (8,0)	386	50,00 (8,2)	-0,33 (0,4)	-0,02 [-1,17; 1,13] p = 0,9697	-
Empagliflozin	410	50,25 (8,6)	383	49,80 (9,0)	-0,31 (0,4)		
Emotionale Rollenfunktion							
Semaglutid oral	411	47,36 (10,5)	386	47,76 (10,5)	0,22 (0,5)	-0,37 [-1,65; 0,92] p = 0,5768	-
Empagliflozin	410	47,60 (10,4)	382	48,09 (10,0)	0,59 (0,5)		

Änderung des SF36v2							
	Baseline		**Woche 52**		**Änderung von BL**		
Behandlung	**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MW (SE)**	**MWD [95 %-KI] p-Wert[1]**	**Hedges‘ g [95 %-KI]**
Mentaler Gesundheitszustand							
Semaglutid oral	411	49,77 (9,1)	386	50,12 (9,2)	0,14 (0,4)	0,02 [-1,13; 1,16] p = 0,9779	-
Empagliflozin	410	50,05 (10,1)	383	50,05 (9,8)	0,13 (0,4)		
1: Nicht-adjustierter p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test) *A-priori*-Analyse							

Am Ende der randomisierten Behandlungsphase der Studie (Woche 52) erzielten die Patienten unter Semaglutid oral ausgehend von einem Baseline-Wert von 50,00 Punkten im Mittel eine Steigerung des PCS des SF-36v2-Fragebogens um 0,44 Punkte. Die Patienten unter Empagliflozin erzielten hingegen ausgehend von einem Baseline-Wert von 49,31 Punkten eine Steigerung des PCS um 1,44 Punkte. Die Mittelwertdifferenz der Änderung des PCS von Baseline zu Woche 52 zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin betrug demnach -1,00 [-1,88; -0,12]. Dies entspricht einer statistisch signifikant geringeren Steigerung des PCS unter Semaglutid oral im Vergleich zu Empagliflozin (p = 0,0263). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges‘ g betrug -0,14 [-0,28; -0,00]. Der beobachtete Nachteil von Semaglutid oral hinsichtlich der Änderung des PCS in Woche 52 war gemäß diesem Effektschätzer demnach klinisch nicht relevant, da das 95 %-Konfidenzintervall des Hedges‘ g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag (Tabelle 4-35).

Die signifikant geringere Steigerung des PCS unter Semaglutid oral im Vergleich zu Empagliflozin spiegelt sich in den Ergebnissen der Dimensionen des SF-36v2 wider, die im PCS zusammengefasst werden. Hier zeigte sich unter Semaglutid oral eine Reduktion des Wertes in der Dimension „Körperliche Rollenfunktion“ von Baseline bis Woche 52, wohingegen unter Empagliflozin eine Steigerung des Wertes beobachtet wurde (Mittelwertdifferenz = -1,39 [-2,40; -0,38]; p = 0,0069). Gemessen an der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges‘ g war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in dieser Dimension des Fragebogens jedoch nicht klinisch relevant (Tabelle 4-35). In den Dimensionen „Körperliche Funktionsfähigkeit“ und „Körperliche Schmerzen“ wurden numerisch unter Semaglutid oral ebenfalls numerische Nachteile gegenüber Empagliflozin hinsichtlich der Änderung von Baseline bis Woche 52 beobachtet, die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-35). In der Dimension „Allgemeiner Gesundheitszustand“ wurde hingegen numerisch unter Semaglutid oral ein Vorteil hinsichtlich der Änderung von Baseline bis Woche 52 beobachtet, die allerdings ebenfalls nicht statistisch signifikant war (Tabelle 4-35).

Hinsichtlich des MCS des SF-36v2-Fragebogens erzielten die Patienten unter Semaglutid oral ausgehend von einem Baseline-Wert von 49,76 Punkten am Ende der randomisierten Behandlungsphase der Studie (Woche 52) im Mittel eine Steigerung um 0,23 Punkte. Die Patienten unter Empagliflozin erzielten hingegen ausgehend von einem Baseline-Wert von 50,13 Punkten eine Steigerung des MCS um 0,02 Punkte. Die Mittelwertdifferenz der Änderung des MCS von Baseline zu Woche 52 zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin betrug demnach 0,20 [-0,93; 1,33]. Dieser numerische Vorteil von Semaglutid oral gegenüber Empagliflozin war jedoch nicht statistisch signifikant (p = 0,7240; Tabelle 4-35). Ebenso zeigte sich in keiner der Dimensionen des SF-36v2-Fragebogens, die im MCS zusammengefasst werden, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin (Tabelle 4-35). In den Dimensionen „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“ und „Emotionale Rollenfunktion“ wurden numerische Vorteile für Empagliflozin, in der Dimension „Mentaler Gesundheitszustand“ ein numerischer Vorteil für Semaglutid oral beobachtet (Tabelle 4-35).

Die folgenden Abbildungen zeigen den zeitlichen Verlauf von PCS, MCS und den einzelnen Dimensionen des SF-36v2.

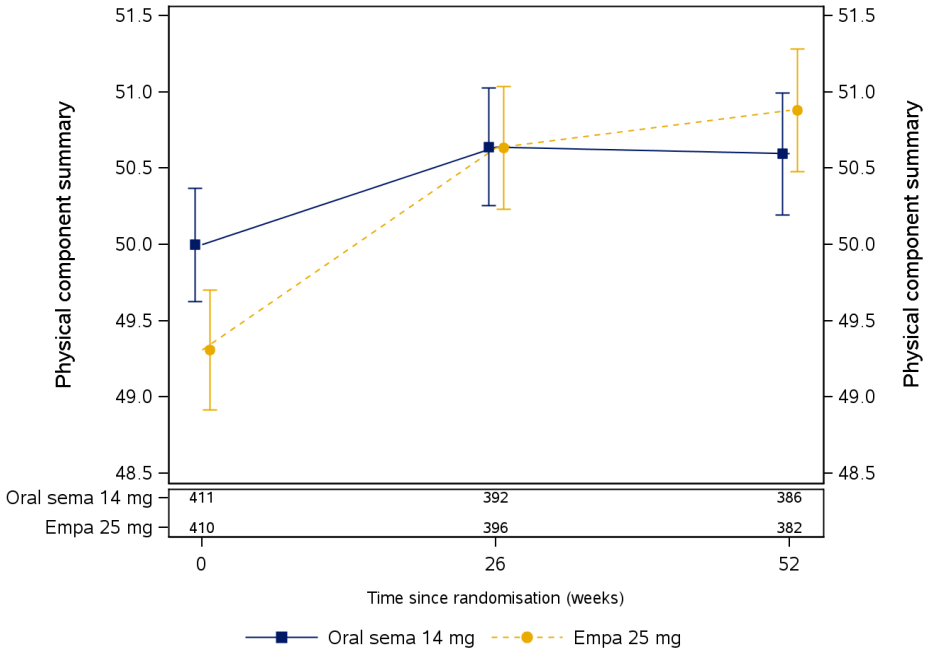


Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf des PCS des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

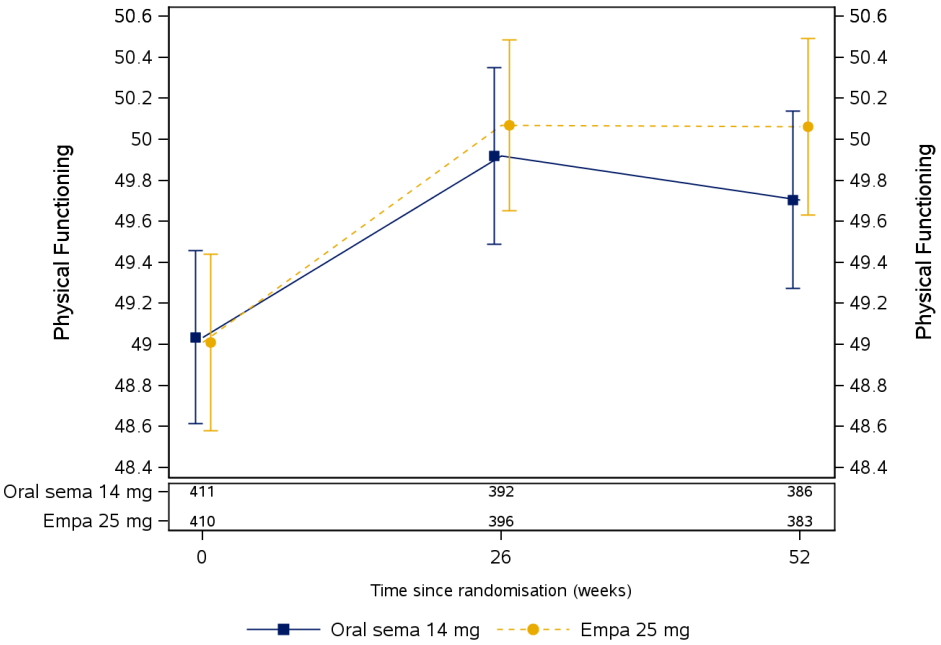


Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

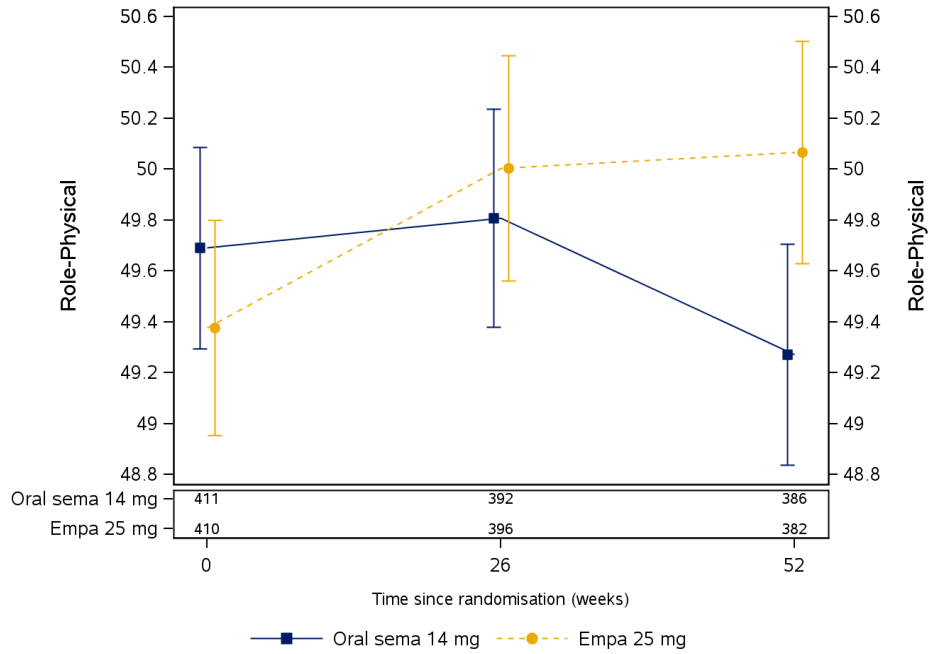


Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Körperliche Rollenfunktion“ des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

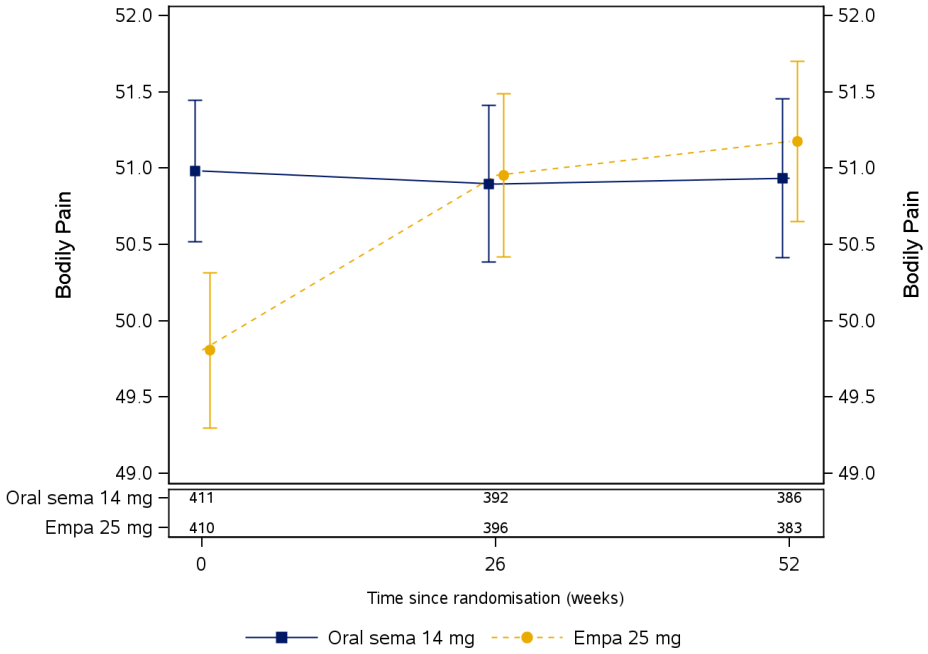


Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Körperliche Schmerzen“ des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

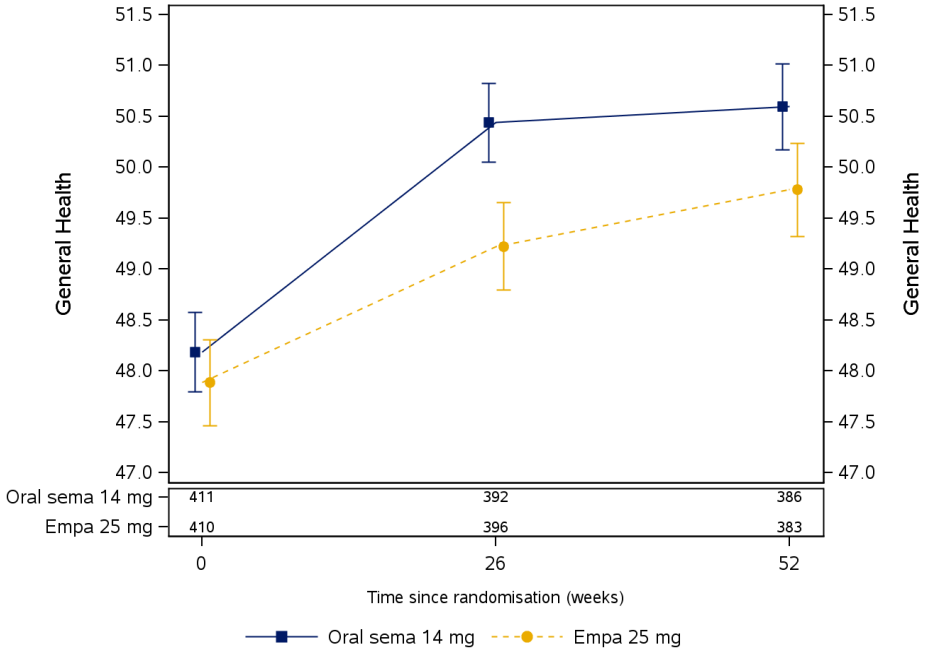


Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Allgemeiner Gesundheitszustand“ des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

Im zeitlichen Verlauf des PCS des SF-36v2 zeigt sich sowohl unter Semaglutid oral als auch unter Empagliflozin von Baseline bis Woche 26 ein deutlicher Anstieg, der bis Woche 52 in etwa konstant bleibt (Abbildung 4-5). Ein ähnlicher Verlauf zeigt sich für beide Behandlungsarme in den Dimensionen „Körperliche Funktionsfähigkeit“ und „Allgemeiner Gesundheitszustand“ (Abbildung 4-6; Abbildung 4-9). Der Wert in der Dimension „Körperliche Rollenfunktion“ zeigt hingegen von Baseline bis Woche 26 unter Semaglutid oral nur eine minimale Änderung, während er unter Empagliflozin stetig ansteigt. Zwischen Woche 26 und Woche 52 wurde in dieser Dimension dann unter Semaglutid oral eine Reduktion des Wertes beobachtet, während er unter Empagliflozin auf dem Niveau von Woche 26 konstant blieb (Abbildung 4-7). Der Wert der Dimension „Körperliche Schmerzen“ blieb unter Semaglutid oral über den gesamten Behandlungszeitraum in etwa konstant. Unter Empagliflozin hingegen stieg der Wert dieser Dimension von Baseline bis Woche 26 stetig an und blieb anschließend nahezu konstant (Abbildung 4-8).

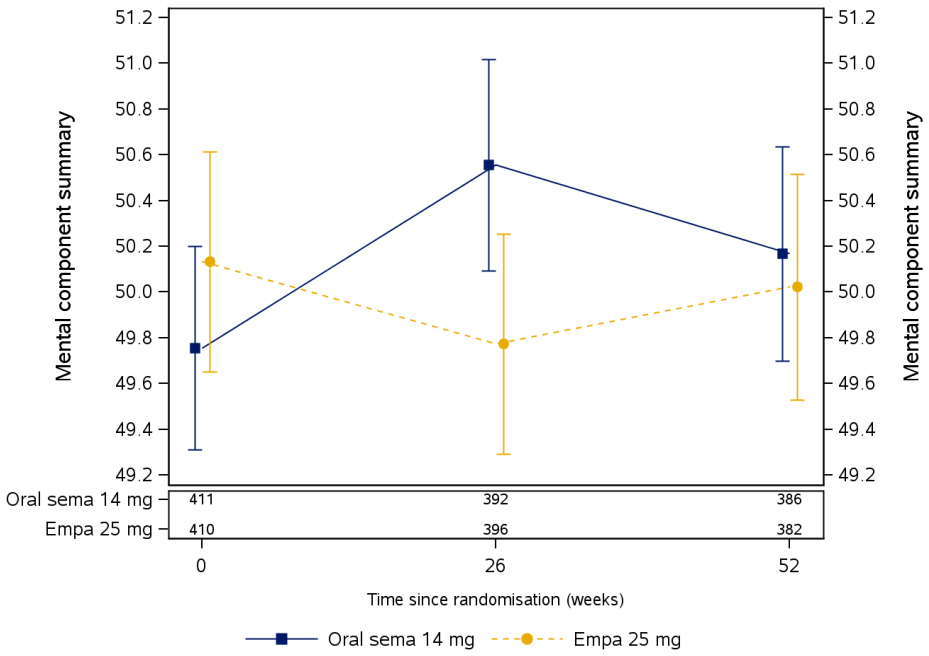


Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf des MCS des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

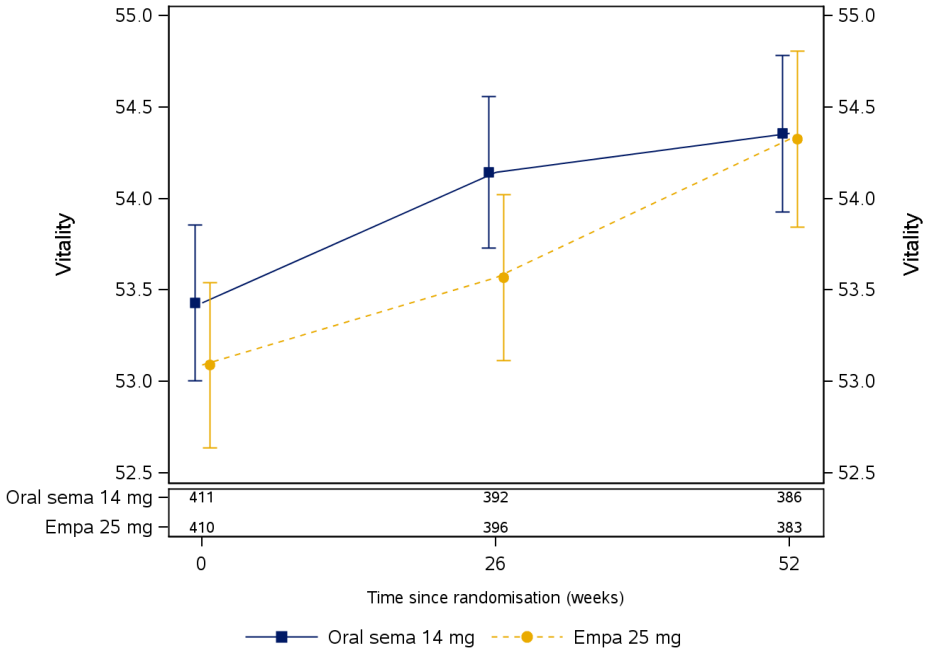


Abbildung 4-11: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Vitalität“ des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

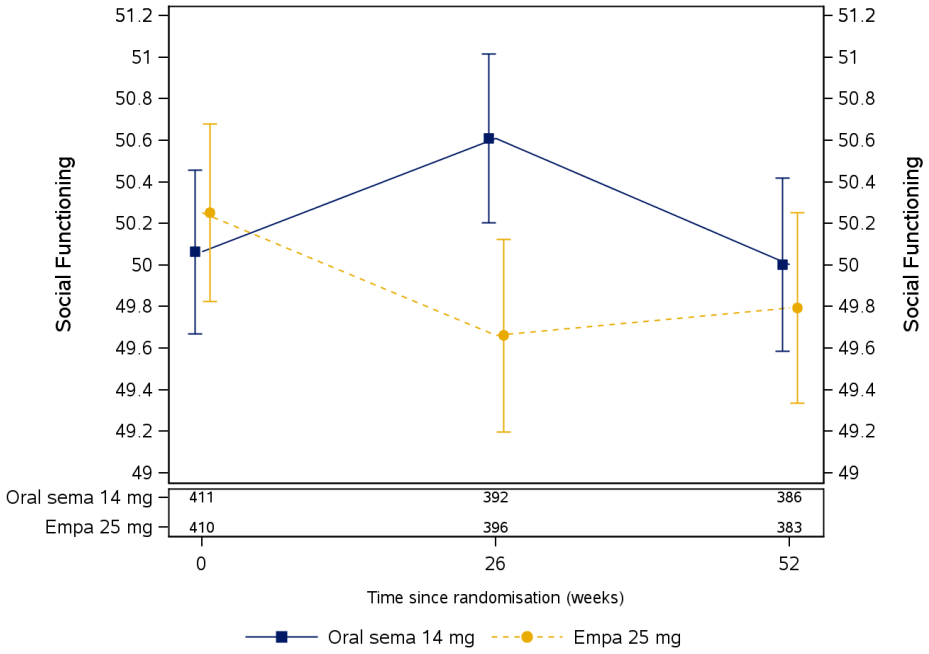


Abbildung 4-12: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Soziale Funktionsfähigkeit“ des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

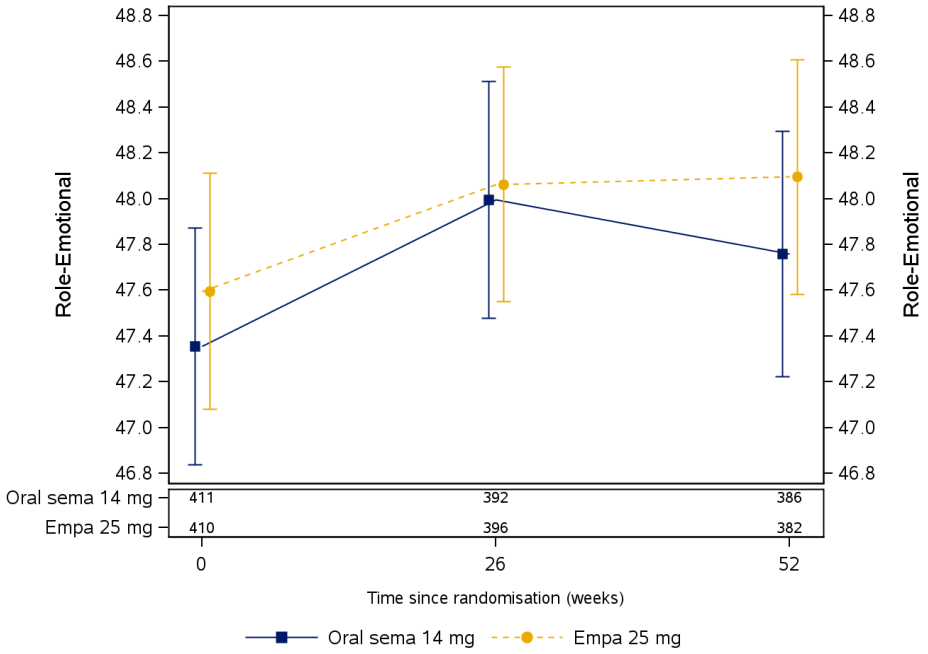


Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Emotionale Rollenfunktion“ des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

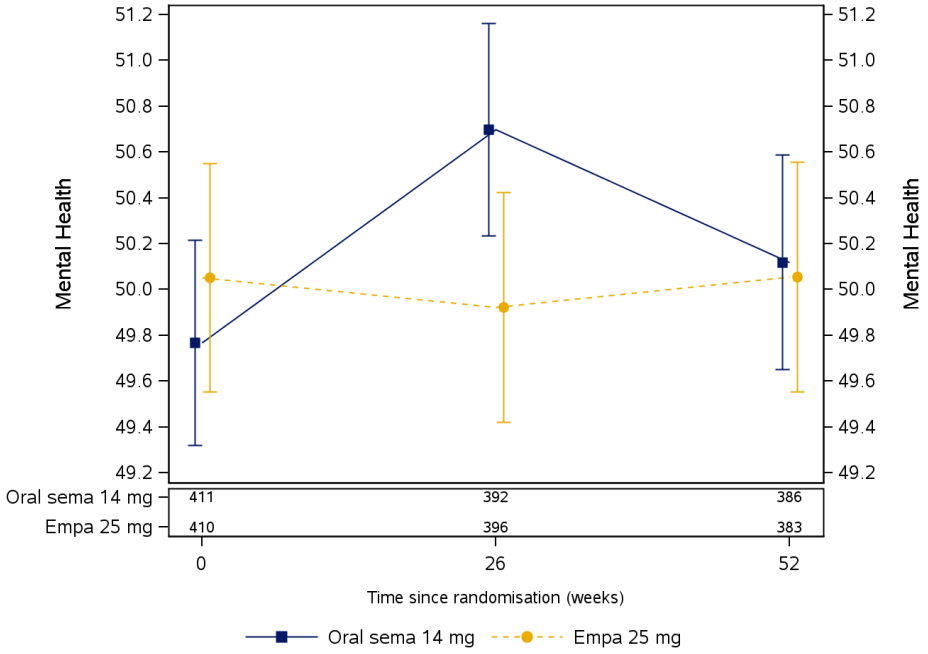


Abbildung 4-14: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Mentaler Gesundheitszustand“ des Fragebogens SF-36v2 über den *In-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

Im zeitlichen Verlauf des MCS des SF-36v2 zeigt sich unter Semaglutid oral von Baseline bis Woche 26 ein Anstieg, während unter Empagliflozin in demselben Zeitraum eine geringfügige Reduktion beobachtet wurde. Im Zeitraum von Woche 26 bis Woche 52 entwickelten sich die Werte dann jeweils gegenläufig, sodass in Woche 52 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen mehr vorlag (Abbildung 4-10). Ein jeweils ähnlicher Verlauf zeigt sich für die beiden Behandlungsarme in den Dimensionen „Soziale Funktionsfähigkeit“ und „Mentaler Gesundheitszustand“ (Abbildung 4-12; Abbildung 4-14). Der Wert in der Dimension „Vitalität“ stieg hingegen sowohl unter Semaglutid oral als auch unter Empagliflozin über die gesamte Studiendauer an, wobei dieser Anstieg in beiden Behandlungsarmen in etwa gleich verlief (Abbildung 4-11). Der Wert der Dimension „Emotionale Rollenfunktion“ stieg unter beiden Behandlungen von Baseline bis Woche 26 ebenfalls an. Von Woche 26 bis Woche 52 wurde unter Semaglutid oral dann jedoch eine leichte Reduktion beobachtet, während der Wert unter Empagliflozin in etwa konstant blieb (Abbildung 4-14).

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Anteil der Responder für den SF-36v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Responder für den SF-36v2							
Behandlung	**N Baseline**	**N EoT**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
PIONEER 2 (FAS, *In-trial*) – Woche 52							
PCS (MID = 3,8)							
Semaglutid oral	411	386	104 (26,9)	0,88 [0,70; 1,10]	0,84 [0,61; 1,14]	-3,69 [-10,08; 2,71]	0,2655¤¤
Empagliflozin	410	382	117 (30,6)				
MCS (MID = 4,6)							
Semaglutid oral	411	386	96 (24,9)	1,08 [0,84; 1,39]	1,11 [0,79; 1,54]	1,83 [-4,20; 7,87]	0,5554¤¤
Empagliflozin	410	282	88 (23,0)				
1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (¤: Barnards unbedingter exakter Test; ¤¤: Fishers exakter Test) EoT: End-of-Treatment / Woche 52 *A-priori*-Analyse							

Unter Semaglutid oral erzielten 104 Patienten zwischen Baseline und Woche 52 eine Verbesserung ihres PCS um mindestens die MID von 3,8 Punkten. Dies entspricht einem Responder-Anteil von 26,9 %. Unter Empagliflozin wurden hingegen hinsichtlich des PCS 117 Responder beobachtet, was einem Anteil von 30,6 % entspricht. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,2655. Beim MCS wurden unter Semaglutid oral 96 Responder (24,9 %) und unter Empagliflozin 88 Responder (23,0 %) beobachtet. Auch dieser Unterschied in den Responder-Anteilen war mit einem p-Wert von 0,5554 nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-36).

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

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, es wurde nur eine relevante RCT identifiziert.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie PIONEER 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit

4.3.1.3.1.4.1 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 2	Definition: Der Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ wurde als Anzahl bzw. Anteil der Patienten erhoben, bei denen im Verlauf der Studie mindestens ein UE aufgetreten war. Für die folgenden Kategorien wurden dabei jeweils separate Auswertungen vorgenommen: • Jegliche UEs • Schwerwiegende UEs • UEs nach Schweregrad • Therapieabbruch aufgrund von UEs Für die Kategorien jegliche UEs, schwerwiegende UEs und UEs nach Schweregrad erfolgte neben der Auswertung der Gesamtrate eine Auswertung der Ereignisse auf Ebene der einzelnen SOCs und PTs gemäß MedDRA, Version 20.1. Therapieabbrüche aufgrund von UEs wurden auf Ebene der SOCs und PTs nur deskriptiv dargestellt. Die genannten UE-Kategorien waren wie folgt definiert: **Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)** Ein UE war definiert als jegliches nachteilige Vorkommnis, das einer in die Studie eingeschlossenen Person widerfährt, der ein Medikament verabreicht wurde, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang des Vorkommnisses mit dieser Behandlung. Ein UE kann daher jegliches ungünstige oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschl. eines abnormalen Laborwertes), Symptom oder Erkrankung sein, das vorübergehend mit der Anwendung eines Medikaments in Zusammenhang steht, unabhängig davon, ob es als mit dem Produkt in Zusammenhang stehend angesehen wird oder nicht. UEs beinhalteten auch: • Eine klinisch signifikante Verschlechterung einer Begleiterkrankung • Ein unerwünschter klinischer Laborwert: Eine klinisch signifikanter, anormaler Laborwert, d. h. eine Anomalität, die auf eine Erkrankung und/oder eine Organtoxizität hinweist und so schwer ist, dass sie einer aktiven Handhabung bedarf. Eine aktive Handhabung beinhaltet die aktive Behandlung oder weitere Untersuchungen, z.B. eine Änderung der Dosierung eines Medikaments oder regelmäßige Nachbeobachtung aufgrund der Anomalität. Die folgenden Ereignisse sollten nicht als UE berichtet werden: • Bereits bestehende Vorerkrankungen, einschließlich Erkrankungen, die als Resultat der Untersuchungen im Rahmen des Screenings festgestellt wurden • Vorab geplante Eingriffe, es sei denn, der Zustand, für den der Eingriff geplant wurde, hat sich nach der ersten studienbezogenen Aktivität verschlechtert, seit der Patient die Einverständniserklärung unterzeichnet hat • Nicht-schwerwiegende Hypoglykämien, da diese Ereignisse auf dem Formular für hypoglykämische Episode und nicht auf dem Formular für UEs dokumentiert werden sollten **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** Ein SUE ist ein UE, das: • im Tode endet

Studie	Operationalisierung
	• in einer lebensbedrohlichen Erfahrung resultiert, d. h. einem Ereignis, bei dem der Patient drohte zu sterben; dies bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tode hätte führen können, wäre es schwerwiegender gewesen. • in einer stationären Hospitalisierung oder einen verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus resultiert. Der Begriff „Hospitalisierung“ wird verwendet, wenn ein Patient: - in ein Krankenhaus aufgenommen wird oder stationär behandelt wird, unabhängig von der Dauer des physischen Aufenthaltes - zur Behandlung oder Beobachtung länger als 24 Stunden im Krankenhaus bleibt Medizinisches Urteilsvermögen sollte immer herangezogen werden und im Zweifel sollte ein Krankenhaus-Kontakt als Hospitalisierung angesehen werden. Hospitalisierungen aus administrativen, studienbezogenen und sozialen Gründen stellen kein UE dar und sollten daher nicht als UE oder SUE berichtet werden. Krankenhausaufnahmen aufgrund von operativen Eingriffen, die vor Einschluss in die Studie geplant waren, werden nicht als UE betrachtet. • dauerhafte oder signifikante Behinderung/Arbeitsunfähigkeit, d. h. eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen zur Folge hat (z.B., wenn ein Patient nach dem Ereignis oder klinischer Untersuchung eine erhebliche, anhaltende oder dauerhafte Veränderung, Beeinträchtigung oder Störung der Körperfunktion oder Struktur, physischer Aktivität und/oder Lebensqualität hat) • in einer kongenitalen Anomalie /einem Geburtsfehler resultiert • wichtige medizinische Ereignisse, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder nicht im Tode resultieren oder eine Hospitalisierung notwendig machen, können als SUE gewertet werden, wenn sie basierend auf angemessenem medizinischem Urteilsvermögen den Patienten bedrohen und einer medizinischen oder chirurgischen Intervention bedürfen, um eines der in dieser Definition genannten Ereignisse zu verhindern. **UEs nach Schweregraden** Der Prüfarzt sollte alle aufgetretenen UEs hinsichtlich ihres Schweregrades gemäß den folgenden Vorgaben bewerten: • Mild: Kein oder vorübergehendes Symptom; keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten • Moderat: Deutliche Symptome; moderate Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten • Schwer: Beträchtliche Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten; inakzeptabel **Therapierabbruch aufgrund von UE:** Falls notwendig, konnte die Studienmedikation aus Sicherheitsgründen, nach Ermessen des Prüfarztes abgesetzt werden. In diesen Fällen sollte die Therapie mit dem Prüfarzneimittel nicht wieder begonnen werden. Patienten, die das Prüfarzneimittel absetzten, wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, sondern sollten, soweit möglich, weiterhin die geplanten Visiten einhalten. Falls notwendig, konnten im Protokoll definierte Besuche des Studienzentrums in diesen Fällen durch Telefongespräche ersetzt werden. Der primäre Grund für das Absetzten des Prüfarzneimittels musste im elektronischen Prüfbogen spezifiziert werden. Da in der Studie PIONEER 2 das Absetzen der Studienmedikation gemäß Protokoll nicht zum Studienabbruch führte, wird im Dossier die Rate der vorzeitigen Therapieabbrüche dargestellt. <u>Erhebungszeitpunkt:</u> UEs inklusive UEs wurden fortlaufend von den Patienten im Studientagebuch dokumentiert. Der behandelnde Arzt überführte diese Einträge außer bei der Screening-Visite (bis zu 2 Wochen vor Randomisierung) zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer in das eCRF. <u>Analyse:</u>

Studie	Operationalisierung
	UEs wurden auf Grundlage von nicht-parametrischen Analysen (2x2-Kontingenztafeln) des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ja oder nein) ausgewertet. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der SAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum.

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER 2						
Jegliche UEs	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwer-wiegende UEs	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
UEs nach Schweregrad	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Therapieab-bruch aufgrund von UEs	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PIONEER 2 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Visite vom Patienten an den Prüfarzt berichtet. Der Prüfarzt dokumentierte die berichteten Ereignisse entsprechend der standardisierten Vorgehensweise nach MedDRA und ordnete ihnen einen Schweregrad zu. Das ITT-Prinzip war in der Studie adäquat umgesetzt, da bei den Sicherheitsendpunkten gemäß den Vorgaben des ICH alle randomisierten Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation ausgewertet wurden. Weniger als 5 % der randomisierten Patienten schlossen die Studie nicht ab. Für jegliche UEs, UEs nach Schweregrad sowie Therapieabbruch aufgrund von UEs besteht dennoch ein hohes Verzerrungspotenzial, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Meldung von UEs durch den Patienten oder deren Dokumentation und Bewertung (einschließlich der Entscheidung darüber, die Studienmedikation abzusetzen) durch den Prüfarzt durch die Kenntnis der erhaltene Studienmedikation beeinflusst wurde. Für schwerwiegende UEs besteht trotz des offenen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotential, da aufgrund der Schwere der Ereignisse davon auszugehen ist, dass alle Ereignisse erfasst und vom Prüfarzt dokumentiert wurden.

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

4.3.1.3.1.4.1.1 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – Übersicht

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
PIONEER 2 (SAS, *In-trial*)						
Jegliche UEs						
Semaglutid oral	410	292 (71,2)	1,03 [0,94; 1,12]	1,09 [0,81; 1,47]	1,78 [-4,47; 8,04]	0,5929¤¤
Empagliflozin	409	284 (69,4)				
Schwerwiegende UEs						
Semaglutid oral	410	28 (6,8)	0,75 [0,47; 1,21]	0,74 [0,44; 1,23]	-2,22 [-5,92; 1,48]	0,2478¤¤
Empagliflozin	409	37 (9,0)				
UEs nach Schweregrad – Mild						
Semaglutid oral	410	247 (60,2)	1,01 [0,91; 1,13]	1,04 [0,78; 1,37]	0,83 [-5,88; 7,55]	0,8309¤¤
Empagliflozin	409	243 (59,4)				
UEs nach Schweregrad – Moderat						
Semaglutid oral	410	142 (34,6)	1,18 [0,97; 1,44]	1,28 [0,95; 1,71]	5,29 [-1,08; 11,67]	0,1157¤¤
Empagliflozin	409	120 (29,3)				
UEs nach Schweregrad – Schwer						
Semaglutid oral	410	25 (6,1)	1,04 [0,60; 1,79]	1,04 [0,58; 1,86]	0,23 [-3,02; 3,48]	1,0000¤¤
Empagliflozin	409	24 (5,9)				
Therapieabbruch aufgrund von UEs						
Semaglutid oral	410	44 (10,7)	2,44 [1,43; 4,15]	2,61 [1,48; 4,60]	6,33 [2,74; 9,93]	0,0008¤¤
Empagliflozin	409	18 (4,4)				
1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (¤: Barnards unbedingter exakter Test; ¤¤: Fishers exakter Test)						
Post-hoc-Analyse						

Im Verlauf der Studie trat unter Semaglutid oral bei 71,2 % und unter Empagliflozin bei 69,4 % der eingeschlossenen Patienten mindestens ein UE auf. Schwerwiegende UEs wurden unter Semaglutid oral bei 6,8 % und unter Empagliflozin bei 9,0 % der Patienten beobachtet. Weder für jegliche UEs noch für schwerwiegende UEs entsprachen diese Anteile einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch bei der Unterteilung der UEs nach Schweregrad (mild / moderat / schwer) wurde für keine der Kategorien ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt (Tabelle 4-39).

Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UEs wurde hingegen bei einem p-Wert von 0,0008 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. So brachen 10,7 % der Patienten, die mit Semaglutid oral behandelt wurden, die Therapie aufgrund von UEs ab, während dieser Anteil unter Empagliflozin nur 4,4 % betrug. Bei einem relativen

Risiko für einen Therapieabbruch von 2,44 [1,43; 4,15] war demnach die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch unter Semaglutid oral etwa doppelt do hoch wie unter Empagliflozin (Tabelle 4-39).

Die folgenden Tabellen zeigen die Anteile der Patienten, bei denen ein der jeweiligen SOC oder dem jeweiligen PT zugeordnetes UE aufgetreten war. Eine SOC oder ein PT wird nur dann dargestellt, wenn in mindestens einem Studienarm bei mindestens 10 Patienten ein der jeweiligen SOC oder dem jeweiligen PT zugeordnetes UE aufgetreten war.

4.3.1.3.1.4.1.2 Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-40: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Jegliche UEs (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
PIONEER 2 (SAS, *In-trial*)						
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Semaglutid oral	410	11 (2,7)	1,00 [0,44; 2,28]	1,00 [0,43; 2,33]	-0,01 [-2,22; 2,21]	1,0000¤¤
Empagliflozin	409	11 (2,7)				
SOC Herzerkrankungen						
Semaglutid oral	410	20 (4,9)	0,83 [0,47; 1,48]	0,82 [0,45; 1,51]	-0,99 [-4,08; 2,10]	0,5401¤¤
Empagliflozin	409	24 (5,9)				
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Semaglutid oral	410	13 (3,2)	1,62 [0,68; 3,87]	1,64 [0,67; 4,00]	1,21 [-0,95; 3,38]	0,3771¤¤
Empagliflozin	409	8 (2,0)				
SOC Augenerkrankungen						
Semaglutid oral	410	34 (8,3)	1,62 [0,95; 2,73]	1,67 [0,95; 2,93]	3,16 [-0,26; 6,58]	0,0931¤¤
Empagliflozin	409	21 (5,1)				
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Semaglutid oral	410	167 (40,7)	2,87 [2,20; 3,75]	4,16 [2,96; 5,85]	26,55 [20,72; 32,39]	<0,0001¤¤
Empagliflozin	409	58 (14,2)				
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Semaglutid oral	410	24 (5,9)	0,80 [0,47; 1,34]	0,79 [0,45; 1,37]	-1,48 [-4,88; 1,92]	0,4024¤¤
Empagliflozin	409	30 (7,3)				
SOC Affektionen der Leber und Gallenblase						
Semaglutid oral	410	10 (2,4)	0,91 [0,39; 2,11]	0,90 [0,38; 2,15]	-0,25 [-2,42; 1,91]	0,8295¤¤
Empagliflozin	409	11 (2,7)				
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Semaglutid oral	410	102 (24,9)	0,78 [0,62; 0,97]	0,70 [0,52; 0,95]	-7,15 [-13,31; -0,99]	0,0248¤¤
Empagliflozin	409	131 (32,0)				

Jegliche UEs (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Semaglutid oral	410	27 (6,6)	0,75 [0,46; 1,21]	0,73 [0,43; 1,23]	-2,22 [-5,86; 1,43]	0,2412¤¤
Empagliflozin	409	36 (8,8)				
SOC Untersuchungen						
Semaglutid oral	410	40 (9,8)	1,05 [0,69; 1,60]	1,06 [0,66; 1,68]	0,47 [-3,56; 4,49]	0,9053¤¤
Empagliflozin	409	38 (9,3)				
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Semaglutid oral	410	46 (11,2)	0,92 [0,63; 1,34]	0,91 [0,59; 1,39]	-1,01 [-5,41; 3,40]	0,6655¤¤
Empagliflozin	409	50 (12,2)				
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Semaglutid oral	410	53 (12,9)	0,81 [0,58; 1,14]	0,79 [0,53; 1,16]	-2,97 [-7,77; 1,84]	0,2340¤¤
Empagliflozin	409	65 (15,9)				
SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Semaglutid oral	410	15 (3,7)	2,14 [0,88; 5,19]	2,18 [0,88; 5,41]	1,95 [-0,26; 4,16]	0,1286¤¤
Empagliflozin	409	7 (1,7)				
SOC Erkrankungen des Nervensystems						
Semaglutid oral	410	42 (10,2)	0,78 [0,53; 1,13]	0,75 [0,49; 1,15]	-2,96 [-7,36; 1,44]	0,1942¤¤
Empagliflozin	409	54 (13,2)				
SOC Psychiatrische Erkrankungen						
Semaglutid oral	410	15 (3,7)	1,36 [0,63; 2,93]	1,37 [0,62; 3,03]	0,97 [-1,43; 3,37]	0,5507¤¤
Empagliflozin	409	11 (2,7)				
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Semaglutid oral	410	26 (6,3)	0,58 [0,36; 0,92]	0,55 [0,33; 0,91]	-4,66 [-8,50; -0,82]	0,0185¤¤
Empagliflozin	409	45 (11,0)				
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Semaglutid oral	410	14 (3,4)	0,54 [0,28; 1,01]	0,52 [0,27; 1,01]	-2,94 [-5,89; 0,00]	0,0533¤¤
Empagliflozin	409	26 (6,4)				
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Semaglutid oral	410	24 (5,9)	1,09 [0,62; 1,91]	1,09 [0,60; 1,98]	0,47 [-2,68; 3,63]	0,8796¤¤
Empagliflozin	409	22 (5,4)				
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Semaglutid oral	410	16 (3,9)	0,69 [0,37; 1,29]	0,68 [0,35; 1,31]	-1,72 [-4,64; 1,19]	0,2562¤¤
Empagliflozin	409	23 (5,6)				

Jegliche UEs (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
SOC Gefäßerkrankungen						
Semaglutid oral	410	17 (4,1)	0,65 [0,36; 1,18]	0,64 [0,34; 1,19]	-2,21 [-5,26; 0,84]	0,1624¤¤
Empagliflozin	409	26 (6,4)				
1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (¤: Barnards unbedingter exakter Test; ¤¤: Fishers exakter Test) *Post-hoc*-Analyse						

Unter Semaglutid oral traten laut der Auswertung auf SOC-Ebene bei signifikant mehr Patienten UEs der SOC „Gastrointestinale Erkrankung“ auf als unter Empagliflozin, während unter Empagliflozin signifikant mehr Patienten von UEs der SOCs „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ betroffen waren. Das relative Risiko für ein UE der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ betrug im Vergleich Semaglutid oral gegenüber Empagliflozin 2,87 [2,20; 3,75]. Für UEs der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ betrug das relative Risiko unter Semaglutid oral 0,78 [0,62; 0,97] im Vergleich zu Empagliflozin, und für UEs der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ lag das relative Risiko unter Semaglutid oral bei 0,58 [0,36; 0,92] im Vergleich zu Empagliflozin. Absolut wurde das Risiko eines UEs der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ unter Semaglutid oral um 26,55 [20,72; 32,39] Prozentpunkte im Vergleich zu Empagliflozin gesteigert, während das Risiko für ein UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ um -7,15 [-13,31; -0,99] und das für ein UE der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ um -4,66 [-8,50; -0,82] Prozentpunkte gesenkt wurde (Tabelle 4-40).

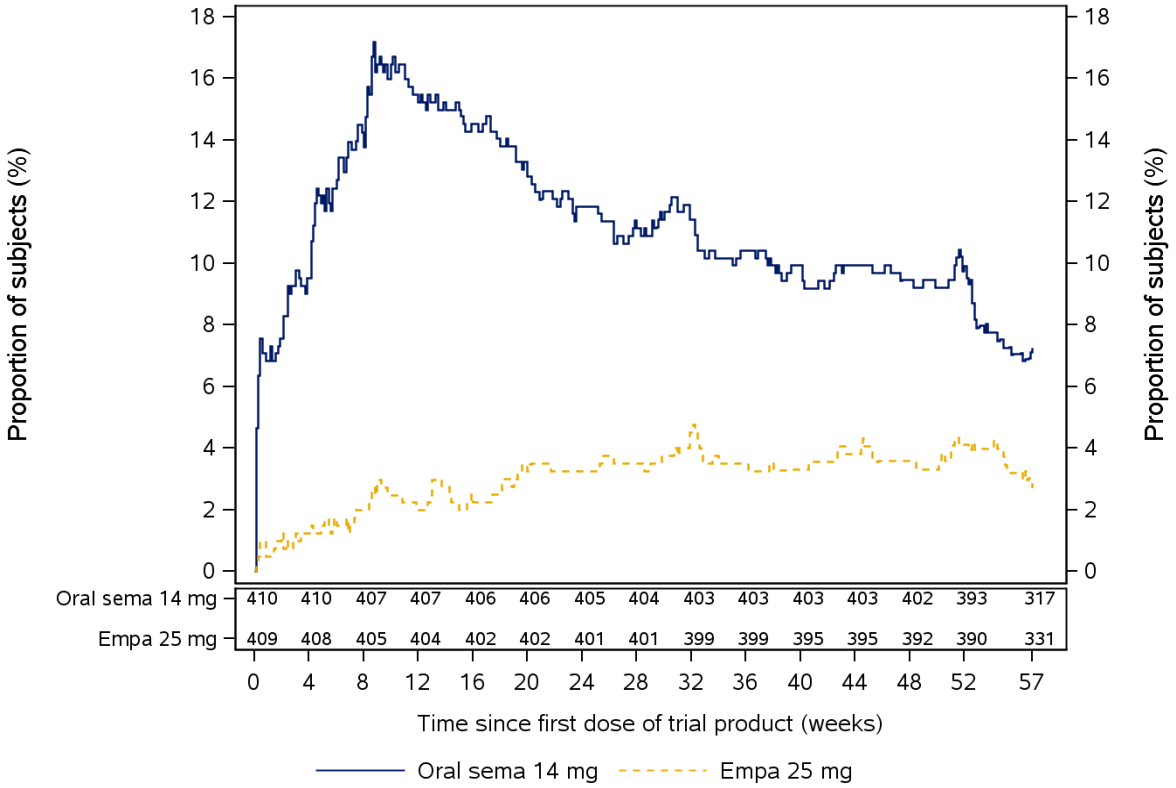


Abbildung 4-15: Prävalenz von UEs, die der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ zugeordnet wurden, über den Studienverlauf. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten für die Darstellung beigetragen haben.

UEs, die der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ zugeordnet wurden, traten insbesondere in den ersten Behandlungswochen unter Semaglutid oral häufiger auf als unter Empagliflozin auf. Ab Woche 12 der Behandlung wurde hingegen beobachtet, dass die Prävalenz der gastrointestinalen UEs stetig zurückging und sich der Prävalenz dieser Ereignisse unter Empagliflozin annäherte (Abbildung 4-15).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Jegliche UEs (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
PIONEER 2 (SAS, *In-trial*)						
Bauch aufgetrieben						
Semaglutid oral	410	10 (2,4)	20,95 [1,23; 356,32]	21,47 [1,25; 367,65]	2,44 [0,95; 3,93]	0,0016¤
Empagliflozin	409	0 (0,0)				
Abdominalschmerz						
Semaglutid oral	410	11 (2,7)	2,74 [0,88; 8,54]	2,79 [0,88; 8,84]	1,70 [-0,13; 3,54]	0,0715¤
Empagliflozin	409	4 (1,0)				

Jegliche UEs (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
Schmerzen Oberbauch						
Semaglutid oral	410	21 (5,1)	3,49 [1,42; 8,56]	3,63 [1,45; 9,08]	3,65 [1,22; 6,09]	0,0052¤¤
Empagliflozin	409	6 (1,5)				
Arthralgie						
Semaglutid oral	410	6 (1,5)	0,54 [0,20; 1,46]	0,54 [0,20; 1,47]	-1,23 [-3,18; 0,73]	0,2327¤¤
Empagliflozin	409	11 (2,7)				
Rückenschmerzen						
Semaglutid oral	410	20 (4,9)	1,00 [0,55; 1,83]	1,00 [0,53; 1,88]	-0,01 [-2,96; 2,94]	1,0000¤¤
Empagliflozin	409	20 (4,9)				
Balanoposthitis						
Semaglutid oral	410	0 (0,0)	0,05 [0,00; 0,81]	0,05 [0,00; 0,79]	-2,44 [-3,94; -0,95]	0,0015¤
Empagliflozin	409	10 (2,4)				
Bronchitis						
Semaglutid oral	410	11 (2,7)	1,10 [0,47; 2,56]	1,10 [0,46; 2,62]	0,24 [-1,93; 2,40]	1,0000¤¤
Empagliflozin	409	10 (2,4)				
Obstipation						
Semaglutid oral	410	17 (4,1)	4,24 [1,44; 12,49]	4,38 [1,46; 13,13]	3,17 [1,02; 5,32]	0,0042¤
Empagliflozin	409	4 (1,0)				
Appetit vermindert						
Semaglutid oral	410	21 (5,1)	10,47 [2,47; 44,38]	10,99 [2,56; 47,16]	4,63 [2,39; 6,87]	<0,0001¤
Empagliflozin	409	2 (0,5)				
Diabetische Retinopathie						
Semaglutid oral	410	13 (3,2)	3,24 [1,07; 9,86]	3,32 [1,07; 10,26]	2,19 [0,25; 4,14]	0,0302¤
Empagliflozin	409	4 (1,0)				
Diarrhoe						
Semaglutid oral	410	38 (9,3)	2,92 [1,58; 5,39]	3,11 [1,63; 5,93]	6,09 [2,81; 9,37]	0,0004¤¤
Empagliflozin	409	13 (3,2)				
Dyspepsie						
Semaglutid oral	410	21 (5,1)	2,99 [1,29; 6,96]	3,10 [1,30; 7,38]	3,41 [0,93; 5,89]	0,0111¤¤
Empagliflozin	409	7 (1,7)				
Gastroenteritis						
Semaglutid oral	410	13 (3,2)	1,85 [0,75; 4,60]	1,88 [0,74; 4,76]	1,46 [-0,65; 3,57]	0,2573¤¤
Empagliflozin	409	7 (1,7)				

Jegliche UEs (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
Kopfschmerz						
Semaglutid oral	410	13 (3,2)	0,76 [0,38; 1,55]	0,76 [0,36; 1,58]	-0,99 [-3,56; 1,59]	0,4645¤¤
Empagliflozin	409	17 (4,2)				
Hypertonie						
Semaglutid oral	410	11 (2,7)	0,78 [0,36; 1,71]	0,78 [0,35; 1,73]	-0,74 [-3,10; 1,62]	0,5507¤¤
Empagliflozin	409	14 (3,4)				
Grippe						
Semaglutid oral	410	8 (2,0)	0,38 [0,17; 0,85]	0,37 [0,16; 0,84]	-3,18 [-5,71; -0,66]	0,0143¤¤
Empagliflozin	409	21 (5,1)				
Lipase erhöht						
Semaglutid oral	410	14 (3,4)	2,00 [0,81; 4,89]	2,03 [0,81; 5,08]	1,70 [-0,46; 3,86]	0,1835¤¤
Empagliflozin	409	7 (1,7)				
Nasopharyngitis						
Semaglutid oral	410	20 (4,9)	1,11 [0,60; 2,06]	1,11 [0,58; 2,14]	0,48 [-2,40; 3,36]	0,8683¤¤
Empagliflozin	409	18 (4,4)				
Übelkeit						
Semaglutid oral	410	81 (19,8)	8,08 [4,25; 15,36]	9,82 [5,01; 19,25]	17,31 [13,18; 21,45]	<0,0001¤¤
Empagliflozin	409	10 (2,4)				
Pollakisurie						
Semaglutid oral	410	0 (0,0)	0,04 [0,00; 0,62]	0,04 [0,00; 0,60]	-3,18 [-4,88; -1,48]	0,0003¤
Empagliflozin	409	13 (3,2)				
Polyurie						
Semaglutid oral	410	0 (0,0)	0,04 [0,00; 0,67]	0,04 [0,00; 0,66]	-2,93 [-4,57; -1,30]	0,0005¤
Empagliflozin	409	12 (2,9)				
Infektion der oberen Atemwege						
Semaglutid oral	410	13 (3,2)	1,08 [0,50; 2,34]	1,08 [0,49; 2,40]	0,24 [-2,12; 2,59]	1,0000¤¤
Empagliflozin	409	12 (2,9)				
Harnwegsinfektion						
Semaglutid oral	410	11 (2,7)	0,84 [0,38; 1,86]	0,84 [0,37; 1,90]	-0,50 [-2,81; 1,81]	0,6854¤¤
Empagliflozin	409	13 (3,2)				
Erbrechen						
Semaglutid oral	410	30 (7,3)	4,28 [1,90; 9,62]	4,53 [1,97; 10,45]	5,61 [2,79; 8,42]	0,0001¤¤
Empagliflozin	409	7 (1,7)				

1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (¤: Barnards unbedingter exakter Test; ¤¤: Fishers exakter Test)

Post-hoc-Analyse

Unter Semaglutid oral traten laut der Auswertung auf PT-Ebene bei signifikant mehr Patienten als unter Empagliflozin die UEs „Bauch aufgetrieben“, „Schmerzen Oberbauch“, „Obstipation“, „Appetit vermindert“, „Diarrhoe“, „Dyspepsie“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ auf. Alle diese unerwünschten Ereignisse außer dem UE „Appetit vermindert“ sind gemäß MedDRA der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ zuzurechnen, für die wie bereits beschrieben ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin beobachtet wurde. Das UE „Appetit vermindert“ wird der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zugeordnet, für die insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde (Tabelle 4-40). Die relativen Risiken für die genannten UEs lagen zwischen 2,92 [1,58; 5,39] für „Diarrhoe“ und 20,95 [1,23; 356,32] für „Bauch aufgetrieben“ (Tabelle 4-41).

Außer den gastrointestinalen UEs trat auch das UE „diabetische Retinopathie“ unter Semaglutid oral bei signifikant mehr Patienten auf als unter Empagliflozin auf. Das relative Risiko betrug hier 3,24 [1,07; 9,86] (Tabelle 4-41). Diabetische Retinopathien und assoziierte Komplikationen waren im Studienprotokoll als UESIs präspezifiziert und werden daher in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2.3 separat dargestellt.

Demgegenüber traten unter Semaglutid oral bei signifikant weniger Patienten als unter Empagliflozin die UEs „Balanoposthitis“, „Grippe“, „Pollakisurie“ und „Polyurie“ auf. Die UEs „Pollakisurie“ und „Polyurie“ werden gemäß MedDRA der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ zugeordnet, für die wie bereits beschrieben ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin beobachtet wurde. Unter Semaglutid oral traten diese beiden UEs bei keinem Patienten auf, während unter Empagliflozin 13 (Pollakisurie) bzw. 12 Patienten (Polyurie) betroffen waren (Tabelle 4-41). Auch das UE „Grippe“ ist einer SOC (in diesem Fall „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zuzurechnen, für die ein signifikanter Unterschied beobachtet wurde. Das relative Risiko einer Grippe-Infektion betrug in der Studie 0,38 [0,17; 0,85] und war damit unter Semaglutid oral weniger als halb so groß wie unter Empagliflozin (Tabelle 4-41). Das UE „Balanoposthitis“ wird der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ zugeordnet. Es trat unter Semaglutid oral ebenfalls bei keinem Patienten auf, unter Empagliflozin waren hingegen 10 Patienten betroffen (Tabelle 4-41).

4.3.1.3.1.4.1.3 Schwerwiegende UEs nach SOC und PT

Tabelle 4-42: Ergebnisse für SUEs nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwerwiegende UEs (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
PIONEER 2 (SAS, *In-trial*)						
In keiner SOC traten bei ≥ 10 Patienten SUEs auf						
Post-hoc-Analyse						

Tabelle 4-43: Ergebnisse für SUEs nach MedDRA PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwerwiegende UEs (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
PIONEER 2 (SAS, *In-trial*)						
Bei keinem PT traten bei ≥ 10 Patienten SUEs auf						
Post-hoc-Analyse						

In keiner SOC und bei keinem PT wurden in der Studie 10 oder mehr Patienten erfasst, bei denen ein der jeweiligen SOC oder dem jeweiligen PT zugeordnetes SUE auftrat.

4.3.1.3.1.4.1.4 UEs nach Schweregrad und SOC und PT

Tabelle 4-44: Ergebnisse für UEs nach Schweregrad nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs nach Schweregrad (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
PIONEER 2 (SAS, *In-trial*)						
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Mild						
Semaglutid oral	410	8 (2,0)	0,73 [0,29; 1,79]	0,72 [0,29; 1,81]	-0,74 [-2,80; 1,32]	0,4981¤¤
Empagliflozin	409	11 (2,7)				
SOC Herzerkrankungen						
Mild						
Semaglutid oral	410	12 (2,9)	0,70 [0,34; 1,46]	0,70 [0,33; 1,47]	-1,23 [-3,76; 1,30]	0,3526¤¤
Empagliflozin	409	17 (4,2)				
SOC Augenerkrankungen						
Mild						
Semaglutid oral	410	26 (6,3)	1,62 [0,88; 2,98]	1,66 [0,88; 3,15]	2,43 [-0,59; 5,45]	0,1532¤¤
Empagliflozin	409	16 (3,9)				
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Mild						
Semaglutid oral	410	131 (32,0)	2,56 [1,91; 3,43]	3,30 [2,30; 4,72]	19,48 [13,95; 25,02]	<0,0001¤¤
Empagliflozin	409	51 (12,5)				
Moderat						
Semaglutid oral	410	62 (15,1)	8,84 [4,09; 19,07]	10,23 [4,62; 22,65]	13,41 [9,72; 17,10]	<0,0001¤¤
Empagliflozin	409	7 (1,7)				

UEs nach Schweregrad (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
Schwer						
Semaglutid oral	410	10 (2,4)	4,99 [1,10; 22,62]	5,09 [1,11; 23,36]	1,95 [0,31; 3,59]	0,0218¤
Empagliflozin	409	2 (0,5)				
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Mild						
Semaglutid oral	410	16 (3,9)	0,73 [0,39; 1,36]	0,71 [0,37; 1,38]	-1,48 [-4,36; 1,40]	0,3250¤¤
Empagliflozin	409	22 (5,4)				
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Mild						
Semaglutid oral	410	81 (19,8)	0,78 [0,60; 1,00]	0,72 [0,52; 1,00]	-5,67 [-11,39; 0,04]	0,0549¤¤
Empagliflozin	409	104 (25,4)				
Moderat						
Semaglutid oral	410	31 (7,6)	0,91 [0,57; 1,45]	0,90 [0,54; 1,50]	-0,75 [-4,45; 2,95]	0,7004¤¤
Empagliflozin	409	34 (8,3)				
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Mild						
Semaglutid oral	410	15 (3,7)	0,71 [0,37; 1,36]	0,70 [0,36; 1,38]	-1,48 [-4,28; 1,33]	0,3128¤¤
Empagliflozin	409	21 (5,1)				
Moderat						
Semaglutid oral	410	12 (2,9)	0,75 [0,36; 1,56]	0,74 [0,35; 1,59]	-0,99 [-3,47; 1,50]	0,4501¤¤
Empagliflozin	409	16 (3,9)				
SOC Untersuchungen						
Mild						
Semaglutid oral	410	31 (7,6)	1,03 [0,64; 1,67]	1,03 [0,61; 1,74]	0,23 [-3,37; 3,82]	1,0000¤¤
Empagliflozin	409	30 (7,3)				
Moderat						
Semaglutid oral	410	11 (2,7)	1,37 [0,56; 3,37]	1,38 [0,55; 3,47]	0,73 [-1,33; 2,79]	0,6437¤¤
Empagliflozin	409	8 (2,0)				
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Mild						
Semaglutid oral	410	37 (9,0)	0,84 [0,55; 1,27]	0,82 [0,52; 1,30]	-1,73 [-5,82; 2,35]	0,4153¤¤
Empagliflozin	409	44 (10,8)				
Moderat						
Semaglutid oral	410	12 (2,9)	1,71 [0,68; 4,30]	1,73 [0,67; 4,44]	1,22 [-0,84; 3,27]	0,3536¤¤
Empagliflozin	409	7 (1,7)				

UEs nach Schweregrad (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Mild						
Semaglutid oral	410	34 (8,3)	0,77 [0,50; 1,18]	0,75 [0,47; 1,20]	-2,47 [-6,48; 1,55]	0,2364¤¤
Empagliflozin	409	44 (10,8)				
Moderat						
Semaglutid oral	410	18 (4,4)	0,82 [0,44; 1,50]	0,81 [0,43; 1,53]	-0,99 [-3,94; 1,96]	0,5221¤¤
Empagliflozin	409	22 (5,4)				
SOC Erkrankungen des Nervensystems						
Mild						
Semaglutid oral	410	29 (7,1)	0,74 [0,47; 1,18]	0,72 [0,44; 1,19]	-2,46 [-6,24; 1,31]	0,2082¤¤
Empagliflozin	409	39 (9,5)				
Moderat						
Semaglutid oral	410	14 (3,4)	1,00 [0,48; 2,07]	1,00 [0,47; 2,12]	-0,01 [-2,50; 2,48]	1,0000¤¤
Empagliflozin	409	14 (3,4)				
SOC Psychiatrische Erkrankungen						
Mild						
Semaglutid oral	410	9 (2,2)	0,90 [0,37; 2,19]	0,90 [0,36; 2,23]	-0,25 [-2,31; 1,81]	0,8216¤¤
Empagliflozin	409	10 (2,4)				
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Mild						
Semaglutid oral	410	18 (4,4)	0,54 [0,31; 0,95]	0,52 [0,29; 0,95]	-3,68 [-6,98; -0,38]	0,0307¤¤
Empagliflozin	409	33 (8,1)				
Moderat						
Semaglutid oral	410	8 (2,0)	0,67 [0,27; 1,61]	0,66 [0,27; 1,63]	-0,98 [-3,10; 1,13]	0,3771¤¤
Empagliflozin	409	12 (2,9)				
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Mild						
Semaglutid oral	410	10 (2,4)	0,50 [0,24; 1,05]	0,49 [0,22; 1,05]	-2,45 [-5,02; 0,12]	0,0655¤¤
Empagliflozin	409	20 (4,9)				
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Mild						
Semaglutid oral	410	17 (4,1)	0,94 [0,49; 1,80]	0,94 [0,48; 1,85]	-0,25 [-3,03; 2,52]	0,8649¤¤
Empagliflozin	409	18 (4,4)				

UEs nach Schweregrad (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Mild						
Semaglutid oral	410	14 (3,4)	0,87 [0,43; 1,76]	0,87 [0,42; 1,80]	-0,50 [-3,07; 2,08]	0,7148¤¤
Empagliflozin	409	16 (3,9)				
SOC Gefäßerkrankungen						
Mild						
Semaglutid oral	410	14 (3,4)	0,82 [0,41; 1,64]	0,82 [0,40; 1,68]	-0,74 [-3,36; 1,87]	0,5892¤¤
Empagliflozin	409	17 (4,2)				
1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (¤: Barnards unbedingter exakter Test; ¤¤: Fishers exakter Test) *Post-hoc*-Analyse						

Wenn die aufgetretenen UEs zusätzlich zur Aufschlüsselung nach SOC auch nach Schweregrad differenziert werden, wurden signifikante Unterschiede zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin für milde, moderate und schwere UEs, die der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ zugeordnet wurden, und für milde UEs, die der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ zugeordnet wurden, beobachtet. In der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ betrug das relative Risiko 2,56 [1,91; 3,43] und die absolute Änderung des Risikos 19,48 [13,95; 25,02] Prozentpunkte für milde UEs. Für moderate UEs lag das relative Risiko in dieser SOC bei 8,84 [4,09; 19,07] und die absolute Änderung des Risikos bei 13,41 [9,72; 17,10] Prozentpunkten. Für schwere UEs wurde ein relatives Risiko von 4,99 [1,10; 22,62] und eine absolute Änderung des Risikos um 1,95 [0,31; 3,59] Prozentpunkte beobachtet (Tabelle 4-44).

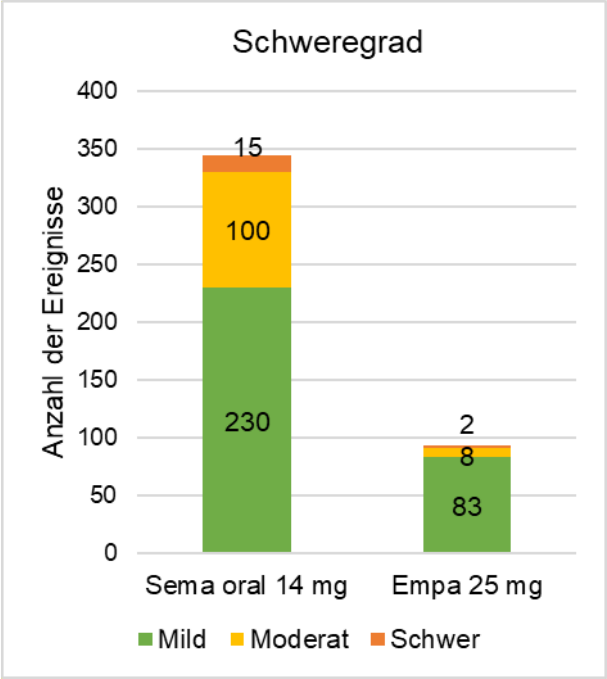


Abbildung 4-16: UEs, die der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ zugeordnet wurden, nach Schweregrad

Sowohl milde als auch moderate und schwere gastrointestinale UEs traten demnach unter Semaglutid oral häufiger auf als unter Empagliflozin. Schwere gastrointestinale UEs waren jedoch in beiden Behandlungsgruppen selten, da auch unter Semaglutid oral der weitaus größte Teil der gastrointestinalen UEs (> 95 %) mild oder moderat war (Abbildung 4-16).

Milde UEs, die der SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“ zugeordnet wurden, traten hingegen unter Semaglutid oral seltener auf als unter Empagliflozin. Das relative Risiko für diese Ereignisse betrug im Vergleich zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin 0,54 [0,31; 0,95] bei einer absoluten Risikoreduktion um -3,68 [-6,98; -0,38] Prozentpunkte (Tabelle 4-44). Bei moderaten UEs, die der SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“ zugeordnet wurden, lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Schwere UEs, die dieser SOC zugeordnet wurden, traten in keinem Behandlungsarm bei ≥ 10 Patienten auf.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für UEs nach Schweregrad nach MedDRA PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs nach Schweregrad (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
PIONEER 2 (SAS, *In-trial*)						
Schmerzen Oberbauch						
Mild						
Semaglutid oral	410	17 (4,1)	2,83 [1,13; 7,10]	2,91 [1,13; 7,45]	2,68 [0,43; 4,93]	0,0322¤¤
Empagliflozin	409	6 (1,5)				

UEs nach Schweregrad (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
Rückenschmerzen						
Mild						
Semaglutid oral	410	13 (3,2)	1,08 [0,50; 2,34]	1,08 [0,49; 2,40]	0,24 [-2,12; 2,59]	1,0000¤¤
Empagliflozin	409	12 (2,9)				
Balanoposthitis						
Mild						
Semaglutid oral	410	0 (0,0)	0,05 [0,00; 0,81]	0,05 [0,00; 0,79]	-2,44 [-3,94; -0,95]	0,0015¤
Empagliflozin	409	10 (2,4)				
Obstipation						
Mild						
Semaglutid oral	410	13 (3,2)	3,24 [1,07; 9,86]	3,32 [1,07; 10,26]	2,19 [0,25; 4,14]	0,0302¤
Empagliflozin	409	4 (1,0)				
Appetit vermindert						
Mild						
Semaglutid oral	410	15 (3,7)	14,96 [1,99; 112,75]	15,49 [2,04; 117,85]	3,41 [1,53; 5,29]	0,0004¤
Empagliflozin	409	1 (0,2)				
Diarrhoe						
Mild						
Semaglutid oral	410	30 (7,3)	2,49 [1,30; 4,80]	2,61 [1,32; 5,18]	4,38 [1,38; 7,39]	0,0064¤¤
Empagliflozin	409	12 (2,9)				
Moderat						
Semaglutid oral	410	10 (2,4)	9,98 [1,28; 77,57]	10,20 [1,30; 80,05]	2,19 [0,63; 3,76]	0,0065¤
Empagliflozin	409	1 (0,2)				
Dyspepsie						
Mild						
Semaglutid oral	410	18 (4,4)	2,99 [1,20; 7,46]	3,08 [1,21; 7,85]	2,92 [0,62; 5,22]	0,0207¤¤
Empagliflozin	409	6 (1,5)				
Kopfschmerz						
Mild						
Semaglutid oral	410	11 (2,7)	1,00 [0,44; 2,28]	1,00 [0,43; 2,33]	-0,01 [-2,22; 2,21]	1,0000¤¤
Empagliflozin	409	11 (2,7)				
Hypertonie						
Mild						
Semaglutid oral	410	8 (2,0)	0,73 [0,29; 1,79]	0,72 [0,29; 1,81]	-0,74 [-2,80; 1,32]	0,4981¤¤
Empagliflozin	409	11 (2,7)				

UEs nach Schweregrad (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
Grippe						
Mild						
Semaglutid oral	410	8 (2,0)	0,42 [0,19; 0,95]	0,41 [0,18; 0,94]	-2,69 [-5,13; -0,25]	0,0326¤¤
Empagliflozin	409	19 (4,6)				
Lipase erhöht						
Mild						
Semaglutid oral	410	11 (2,7)	1,83 [0,68; 4,90]	1,85 [0,68; 5,06]	1,22 [-0,73; 3,17]	0,3272¤¤
Empagliflozin	409	6 (1,5)				
Nasopharyngitis						
Mild						
Semaglutid oral	410	17 (4,1)	1,06 [0,54; 2,07]	1,06 [0,53; 2,13]	0,23 [-2,46; 2,93]	1,0000¤¤
Empagliflozin	409	16 (3,9)				
Übelkeit						
Mild						
Semaglutid oral	410	55 (13,4)	6,86 [3,31; 14,22]	7,77 [3,65; 16,53]	11,46 [7,90; 15,02]	<0,0001¤¤
Empagliflozin	409	8 (2,0)				
Moderat						
Semaglutid oral	410	34 (8,3)	16,96 [4,10; 70,12]	18,40 [4,39; 77,12]	7,80 [5,05; 10,56]	<0,0001¤
Empagliflozin	409	2 (0,5)				
Pollakisurie						
Mild						
Semaglutid oral	410	0 (0,0)	0,04 [0,00; 0,73]	0,04 [0,00; 0,72]	-2,69 [-4,26; -1,12]	0,0008¤
Empagliflozin	409	11 (2,7)				
Infektion der oberen Atemwege						
Mild						
Semaglutid oral	410	11 (2,7)	0,91 [0,41; 2,05]	0,91 [0,40; 2,09]	-0,25 [-2,51; 2,01]	0,8364¤¤
Empagliflozin	409	12 (2,9)				
Harnwegsinfektion						
Mild						
Semaglutid oral	410	8 (2,0)	0,67 [0,27; 1,61]	0,66 [0,27; 1,63]	-0,98 [-3,10; 1,13]	0,3771¤¤
Empagliflozin	409	12 (2,9)				
Erbrechen						
Mild						
Semaglutid oral	410	19 (4,6)	3,79 [1,43; 10,06]	3,93 [1,45; 10,62]	3,41 [1,11; 5,71]	0,0041¤
Empagliflozin	409	5 (1,2)				

UEs nach Schweregrad (≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Studienarm)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
Moderat						
Semaglutid oral	410	13 (3,2)	12,97 [1,70; 98,68]	13,36 [1,74; 102,61]	2,93 [1,16; 4,69]	0,0013¤
Empagliflozin	409	1 (0,2)				
1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (¤: Barnards unbedingter exakter Test; ¤¤: Fishers exakter Test)						
Post-hoc-Analyse						

Auf Ebene einzelner PTs wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin hauptsächlich für milde UEs beobachtet. So traten die UEs „Schmerzen Oberbauch“, „Obstipation“, „Appetit vermindert“, „Diarrhoe“, „Dyspepsie“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ unter Semaglutid oral signifikant häufiger auf als unter Empagliflozin. Darüber hinaus waren auch moderate Ereignisse der Kategorien „Diarrhoe“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ unter Semaglutid oral häufiger als unter Empagliflozin (Tabelle 4-45). Alle genannten UEs außer der Verminderung des Appetits werden der SOC „gastrointestinale Erkrankungen“ zugeordnet, für die wie bereits beschrieben auch insgesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin festgestellt wurde. Das UE „Appetit vermindert“ wird der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zugeordnet, für die insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde (Tabelle 4-40). Im Vergleich Semaglutid oral zu Empagliflozin lag das relative Risiko für die genannten milden UEs zwischen 2,49 [1,30; 4,80] für „Diarrhoe“ und 14,96 [1,99; 112,75] für „Appetit vermindert“. Für die moderaten Ereignisse wurden im Vergleich Semaglutid oral zu Empagliflozin relative Risiken von 9,98 [1,28; 77,57] („Diarrhoe“), 16,96 [4,10; 70,12] („Übelkeit“) und 12,97 [1,70; 98,68] („Erbrechen“) beobachtet (Tabelle 4-45).

Ein statistisch signifikanter Vorteil für Semaglutid oral gegenüber Empagliflozin wurde für das Risiko milder Ereignisse der Kategorien „Balanoposthitis“, „Grippe“ und „Pollakisurie“ festgestellt (Tabelle 4-45). Diese Ereignisse werden den SOCs „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ zugeordnet, für die wie bereits beschrieben auch insgesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin festgestellt wurde (Tabelle 4-40). Für milde Ereignisse der Kategorie „Grippe“ betrug das relative Risiko im Vergleich Semaglutid oral zu Empagliflozin 0,42 [0,19; 0,95]. Milde Ereignisse der Kategorien „Balanoposthitis“ und „Pollakisurie“ wurden unter Semaglutid oral nicht beobachtet, traten unter Empagliflozin jedoch bei 10 („Balanoposthitis“) bzw. 11 („Pollakisurie“) Patienten auf (Tabelle 4-45).

4.3.1.3.1.4.1.5 Therapieabbruch aufgrund von UEs nach SOC und PT

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von UEs nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapieabbruch aufgrund von UEs		
	Semaglutid oral N = 410 n (%)	**Empagliflozin N = 409 n (%)**
PIONEER 2 (SAS, *In-trial*)		
SOC Gastrointestinale Erkrankungen	33 (8,0)	3 (0,7)
Übelkeit	21 (5,1)	2 (0,5)
Erbrechen	11 (2,7)	1 (0,2)
Abdominalschmerz	5 (1,2)	0
Diarrhoe	4 (1,0)	1 (0,2)
Schmerzen Oberbauch	3 (0,7)	0
Bauch aufgetrieben	2 (0,5)	0
abdominale Beschwerden	1 (0,2)	0
Dyspepsie	1 (0,2)	0
Gastritis	1 (0,2)	0
gastroösophageale Refluxerkrankung	1 (0,2)	0
Pankreatitis	1 (0,2)	0
Pankreatitis akut	1 (0,2)	0
Dünndarmobstruktion	1 (0,2)	0
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (1,0)	1 (0,2)
Appetit vermindert	4 (1,0)	0
diabetische Ketoazidose	0	1 (0,2)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,0)	3 (0,7)
akute Nierenschädigung	1 (0,2)	0
Chromurie	1 (0,2)	0
Nephrolithiasis	1 (0,2)	0
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,2)	0
Polyurie	0	2 (0,5)
Harninkontinenz	0	1 (0,2)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (0,7)	2 (0,5)
Asthenie	2 (0,5)	1 (0,2)
Arzneimittelunverträglichkeit	1 (0,2)	0
Ermüdung	0	1 (0,2)

Therapieabbruch aufgrund von UEs		
	Semaglutid oral N = 410 n (%)	**Empagliflozin N = 409 n (%)**
SOC Untersuchungen	3 (0,7)	0
Amylase erhöht	1 (0,2)	0
pH Magensaft erniedrigt	1 (0,2)	0
Lipase erhöht	1 (0,2)	0
Gewicht erniedrigt	1 (0,2)	0
SOC Herzerkrankungen	2 (0,5)	1 (0,2)
akuter Myokardinfarkt	1 (0,2)	0
Linksschenkelblock	1 (0,2)	0
Tachykardie	1 (0,2)	0
Tachykardie ventrikulär	1 (0,2)	0
akutes Koronarsyndrom	0	1 (0,2)
Vorhofflattern	0	1 (0,2)
Herzinsuffizienz chronisch	0	1 (0,2)
SOC Affektionen der Leber und Gallenblase	2 (0,5)	0
Cholezystitis	1 (0,2)	0
Cholelithiasis	1 (0,2)	0
Steatosis hepatis	1 (0,2)	0
SOC Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,5)	4 (1,0)
Lethargie	1 (0,2)	0
Synkope	1 (0,2)	0
Kopfschmerz	0	1 (0,2)
Lakunärinfarkt	0	1 (0,2)
Muskelkontraktionen unwillkürlich	0	1 (0,2)
Präsynkope	0	1 (0,2)
Somnolenz	0	1 (0,2)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	2 (0,5)	0
Schlaflosigkeit	1 (0,2)	0
Panikattacke	1 (0,2)	0
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,2)	0
Vertigo	1 (0,2)	0

Therapieabbruch aufgrund von UEs		
	Semaglutid oral N = 410 n (%)	**Empagliflozin N = 409 n (%)**
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,2)	1 (0,2)
postoperative tiefe Beinvenenthrombose	1 (0,2)	0
Kontusion	0	1 (0,2)
Oberschenkelhalsfraktur	0	1 (0,2)
Schambeinfraktur	0	1 (0,2)
SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,2)	0
rektales Adenokarzinom	1 (0,2)	0
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	5 (1,2)
Gastroenteritis	0	1 (0,2)
Harnwegsinfektion	0	2 (0,5)
Urosepsis	0	1 (0,2)
vulvovaginale Pilzinfektion	0	1 (0,2)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	1 (0,2)
Arthralgie	0	1 (0,2)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	2 (0,5)
Dermatitis	0	1 (0,2)
Hyperhidrosis	0	1 (0,2)
SOC Gefäßerkrankungen	0	1 (0,2)
periphere Gefäßerkrankung	0	1 (0,2)

Vorzeitige Therapieabbrüche aufgrund von UEs traten wie bereits beschrieben unter Semaglutid oral häufiger auf als unter Empagliflozin (Tabelle 4-39). Ausschlaggebend hierfür waren insbesondere gastrointestinale unerwünschte Ereignisse der Kategorien Übelkeit, Erbrechen und Abdominalschmerz, die unter Semaglutid oral häufiger auftraten als unter Empagliflozin. Andere UEs waren in beiden Behandlungsarmen nur vereinzelt für einen vorzeitigen Therapieabbruch verantwortlich (Tabelle 4-46).

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

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, es wurde nur eine relevante RCT identifiziert.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie PIONEER 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.4.2 UEs von speziellem Interesse – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „UEs von speziellem Interesse“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 2	Definition: Der Endpunkt „UEs von speziellem Interesse“ wurde als Anzahl bzw. Anteil der Patienten erhoben, bei denen im Verlauf der Studie mindestens ein UE von speziellem Interesse aufgetreten war. UEs von speziellem Interesse sind UEs, die für die Bewertung der Sicherheit von Semaglutid oral oder aufgrund des bekannten Nebenwirkungsspektrums der GLP-1 Rezeptoragonisten besonders relevant sind und die deswegen in der Studie PIONEER 2 separat erhoben und/oder ausgewertet wurden. Im vorliegenden Dossier werden folgende UESIs unterschieden: • Hypoglykämien o schwere Hypoglykämie (als SUE berichtet) o Symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL) • Pankreatitis • Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen • Neoplasie • Akute Nierenschädigung **Hypoglykämien** Bei jedem Verdacht auf Hypoglykämie sollten die Patienten selbst eine Plasmaglucosemessung durchführen und diese im Studientagebuch protokollieren. Für den Studienbericht wurden alle derart protokollierten Ereignisse als nicht-schwere Hypoglykämie eingestuft, für deren Behandlung keine Fremdhilfe erforderlich war und bei denen ein Plasmaglucosewert ≤ 70 mg/dl gemessen wurde. Jede Hypoglykämie gemäß diesen Kriterien wurde anschließend auf das Vorliegen von Symptomen überprüft. Im vorliegenden Dossier

Studie	Operationalisierung
	werden von diesen symptomatischen Hypoglykämien nur diejenigen Hypoglykämien dargestellt, bei denen ein Plasmaglucosewert < 56 mg/dl vorlag. Beim Auftreten einer hypoglykämischen Episode sollte nur dann ein UE-Eintrag im eCRF gemacht werden, wenn die Episode die Kriterien für ein SUE erfüllte. Diese Hypoglykämien mit separater Dokumentation als SUE werden im vorliegenden Dossier als schwere Hypoglykämien dargestellt. Zur Operationalisierung von SUE siehe Tabelle 4-37. **Pankreatitis** Als Pankreatitiden wurden alle UEs erfasst, die bei einer prädefinierten Suche nach PTs gemäß MedDRA identifiziert wurden. **Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen** Als diabetische Retinopathien oder assoziierte Komplikationen wurden alle UEs erfasst, die bei einer prädefinierten Suche nach PTs gemäß MedDRA identifiziert wurden. Ergänzend werden die Ergebnisse der Augenuntersuchung dargestellt, die vom Prüfarzt durchgeführt wurde. Die Augenuntersuchung bestand aus einer Funduskopie oder Fundus-Fotografie, deren Befunde nach Ermessen des Prüfarztes in die Kategorien „Normal“, „Abnormal klinisch nicht signifikant“ („Abnormal NCS“) und „Abnormal klinisch signifikant“ („Abnormal CS“) eingeordnet wurden. **Neoplasie** Als Neoplasien wurden alle UEs erfasst, die bei einer prädefinierten Suche nach PTs gemäß MedDRA identifiziert wurden. **Akute Nierenschädigung** Der Endpunkt „akute Nierenschädigung“ wurde im Rahmen der Erhebung von UEs als Anzahl der Patienten erhoben, bei denen im Verlauf der Studie gemäß der Einschätzung des EAC eine bestätigte akute Nierenerkrankung auftrat. Das EAC entschied, dass ein gemeldetes Ereignis eine akute Nierenschädigung war, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war: • Steigerung des Serum-Kreatinins um ≥ 0,3 mg/dL (≥ 26,5 µmol/L) innerhalb von 48 Stunden • Steigerung des Serum-Kreatinins um ≥ 1,5 x des Baseline-Werts, von der bekannt war oder vermutet wurde, dass sie innerhalb der vorherigen 7 Tage aufgetreten war • Urinvolumen < 0,5 mL/kg/h über 6 Stunden <u>Erhebungszeitpunkt:</u> UEs wurden fortlaufend von den Patienten im Studientagebuch dokumentiert. Der behandelnde Arzt überführte diese Einträge außer bei der Screening-Visite (bis zu 2 Wochen vor Randomisierung) zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer in das eCRF. Zu Baseline und Studienende (EoT-Visite) wurde bei allen Patienten eine Augenuntersuchung durchgeführt. <u>Analyse:</u> UEs inklusive UE wurden auf Grundlage von nicht-parametrischen Analysen (2x2-Kontingenztafeln) des binären Vorhandenseins eines Ereignisses (ja oder nein) ausgewertet. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der SAS-Population und dem *In-Trial*-Beobachtungszeitraum.

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UEs von speziellem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER 2						
Hypoglykämien	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Pankreatitis	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Diabetische Retinopathie	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Neoplasie	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Akute Nierenschädigung	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PIONEER 2 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Visite vom Patienten an den Prüfarzt berichtet. Der Prüfarzt dokumentierte die berichteten Ereignisse entsprechend der standardisierten Vorgehensweise nach MedDRA und ordnete ihnen einen Schweregrad zu. Zudem meldete der Prüfarzt EAC-bewertungsrelevante Ereignisse an das EAC. Zusätzlich wurden alle Ereignisse, die in einem prädefinierten MedDRA-PT-Screening als potenzielle EAC-bewertungsrelevant identifiziert wurden, dem EAC zur Bewertung vorgelegt. Es besteht daher ein niedriges Verzerrungspotenzial hinsichtlich der Meldung eines aufgetretenen Ereignisses an das EAC zur Bewertung. Das EAC war verblindet und wird als Erheber des Endpunkts „Akute Nierenschädigung“ angesehen, da nur die vom EAC bestätigten Ereignisse in der Auswertung des Endpunkts berücksichtigt wurden.

Das ITT-Prinzip war in der Studie adäquat umgesetzt, da bei den Sicherheitsendpunkten gemäß den Vorgaben des ICH alle randomisierten Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation ausgewertet wurden. Weniger als 5 % der randomisierten Patienten schlossen die Studie nicht ab. Für die Endpunkte „Hypoglykämien“, „Pankreatitis“, „Diabetische Retinopathie“ und „Neoplasie“ besteht dennoch ein hohes Verzerrungspotenzial, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Meldung von UEs durch den Patienten oder deren Dokumentation und Bewertung durch den Prüfarzt durch die Kenntnis der erhaltenen Studienmedikation beeinflusst wurde. Da der Endpunkt „Akute Nierenschädigung“ vom verblindeten EAC bewertet wurde, weist dieser Endpunkt hingegen trotz des offenen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

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

4.3.1.3.1.4.2.1 Hypoglykämien

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs von speziellem Interesse						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
PIONEER 2 (SAS, *In-trial*)						
Schwere Hypoglykämien						
Es traten keine schweren Hypoglykämien auf						
Symptomatische Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl)						
Semaglutid oral	410	8 (2,0)	1,14 [0,42; 3,11]	1,14 [0,41; 3,18]	0,24 [-1,60; 2,08]	1,0000¤¤
Empagliflozin	409	7 (1,7)				
1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (¤: Barnards unbedingter exakter Test; ¤¤: Fishers exakter Test) *Post-hoc*-Analyse						

Im Verlauf der Studie traten keine schweren Hypoglykämien gemäß der für das Dossier maßgeblichen Operationalisierung auf. Symptomatische Hypoglykämien waren ebenfalls selten. Sie traten bei einem relativen Risiko von 1,14 [0,42; 3,11] unter Semaglutid oral und unter Empagliflozin in etwa gleich häufig auf, sodass kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde (Tabelle 4-49).

4.3.1.3.1.4.2.2 Pankreatitis

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Pankreatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs von speziellem Interesse						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
PIONEER 2 (SAS, *In-trial*)						
Pankreatitis						
Semaglutid oral	410	2 (0,5)	2,00 [0,18; 21,92]	2,00 [0,18; 22,14]	0,24 [-0,58; 1,07]	0,6830¤
Empagliflozin	409	1 (0,2)				
1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (¤: Barnards unbedingter exakter Test; ¤¤: Fishers exakter Test) *Post-hoc*-Analyse						

Eine Pankreatitis wurde insgesamt unter Semaglutid oral bei 2 Patienten und unter Empagliflozin bei 1 Patienten beobachtet. Auch dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-50).

4.3.1.3.1.4.2.3 Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen

Tabelle 4-51: Ergebnisse für diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs von speziellem Interesse						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
PIONEER 2 (SAS, *In-trial*)						
Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen						
Semaglutid oral	410	14 (3,4)	2,79 [1,02; 7,68]	2,86 [1,02; 8,01]	2,19 [0,14; 4,25]	0,0390¤
Empagliflozin	409	5 (1,2)				
1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (¤: Barnards unbedingter exakter Test; ¤¤: Fishers exakter Test) *Post-hoc*-Analyse						

Diabetische Retinopathien und assoziierte Komplikationen traten bei einem relativen Risiko von 2,79 [1,02; 7,68] unter Semaglutid oral signifikant häufiger auf als unter Empagliflozin (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-52 führt die einzelnen Ereignisse, die als diabetische Retinopathie oder assoziierte Komplikation erfasst wurden, im Detail auf. Die Ergebnisse der Augenuntersuchungen zu Baseline und bei der EoT-Visite sind in Abbildung 4-17 dargestellt.

Tabelle 4-52: Einzelbefunde für diabetische Retinopathien und assoziierte Komplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Diabetische Retinopathien und assoziierte Komplikationen						
Befund bei Baseline	**Preferred Term**	**Schweregrad**	**Befund der Augen-untersuchung**	**Tag des Beginns des UE**	**Tag der Augen-untersuchung**	**Therapie**
PIONEER 2 (SAS, *In-trial*)						
Semaglutid oral						
Normal	Diabetische Retinopathie	Mild	NPDR	365	365	Beobachtung
Abnormal NCS	Diabetische Retinopathie	Moderat	NPDR	365	365	Beobachtung
Normal	Diabetische Retinopathie	Mild	NPDR	360	360	Beobachtung
Normal	Diabetische Retinopathie	Mild	NPDR	411	411	Beobachtung
Normal	Diabetische Retinopathie	Mild	NPDR	364	364	Beobachtung
Normal	Diabetische Retinopathie	Mild	NPDR	398	398	Beobachtung
Normal	Diabetische Retinopathie	Moderat	NPDR	378	378	Beobachtung
Abnormal NCS	Diabetische Retinopathie	Moderat	Makulopathie	366	366	Beobachtung
Abnormal NCS	Diabetische Retinopathie	Mild	NPDR	365	365	Beobachtung
Abnormal NCS	Diabetische Retinopathie	Moderat	NPDR	366	366	Beobachtung
Normal	Sehschärfe vermindert	Mild	Normal	367	367	Beobachtung
Normal	Diabetische Retinopathie	Mild	NPDR	346	346	Beobachtung
Normal	Diabetische Retinopathie	Mild	NPDR	400	400	Beobachtung
Normal	Diabetische Retinopathie	Mild	NPDR	357	357	Beobachtung
Empagliflozin						
Normal	Diabetische Retinopathie	Mild	NPDR	400	400	Beobachtung
Normal	Netzhaut-blutung	Mild	Blutung	365	365	Beobachtung
Normal	Diabetische Retinopathie	Mild	NPDR	365	365	Beobachtung

Diabetische Retinopathien und assoziierte Komplikationen						
Befund bei Baseline	**Preferred Term**	**Schweregrad**	**Befund der Augen-untersuchung**	**Tag des Beginns des UE**	**Tag der Augen-untersuchung**	**Therapie**
Abnormal NCS	Diabetische Retinopathie	Moderat	NPDR	367	365	Beobachtung
Normal	Diabetische Retinopathie	Mild	NPDR	371	371	Beobachtung
NCS: Nicht klinisch signifikant; NPDR: Nicht proliferative diabetische Retinopathie						

Die aufgetretenen diabetischen Retinopathien oder assoziierte Komplikationen wurden in insgesamt 17 Fällen dem PT „Diabetische Retinopathie“ und in jeweils 1 Fall den PTs „Sehschärfe vermindert“ und „Netzhautblutung“ zugeordnet. Die verminderte Sehschärfe wurde unter Semaglutid oral beobachtet. Die Netzhautblutung als klinisch relevante Nebenwirkung wurde unter Empagliflozin beobachtet. Sowohl unter Semaglutid oral als auch unter Empagliflozin wurden alle diabetischen Retinopathien und assoziierten Folgekomplikationen bei der Augenuntersuchung während der EoT-Visite festgestellt. Unter Semaglutid oral wurden 12 von 14 erfassten Ereignissen von den Prüfärzten als nicht proliferative diabetische Retinopathie eingestuft, unter Empagliflozin war dies für 4 von 5 Ereignissen der Fall. Für alle erfassten Ereignisse hielten die Prüfärzte eine weitere Beobachtung für ausreichend; bei keinem Patienten wurde eine medizinische Intervention zur Behandlung der Retinopathie oder der assoziierten Komplikation eingeleitet (Tabelle 4-52).

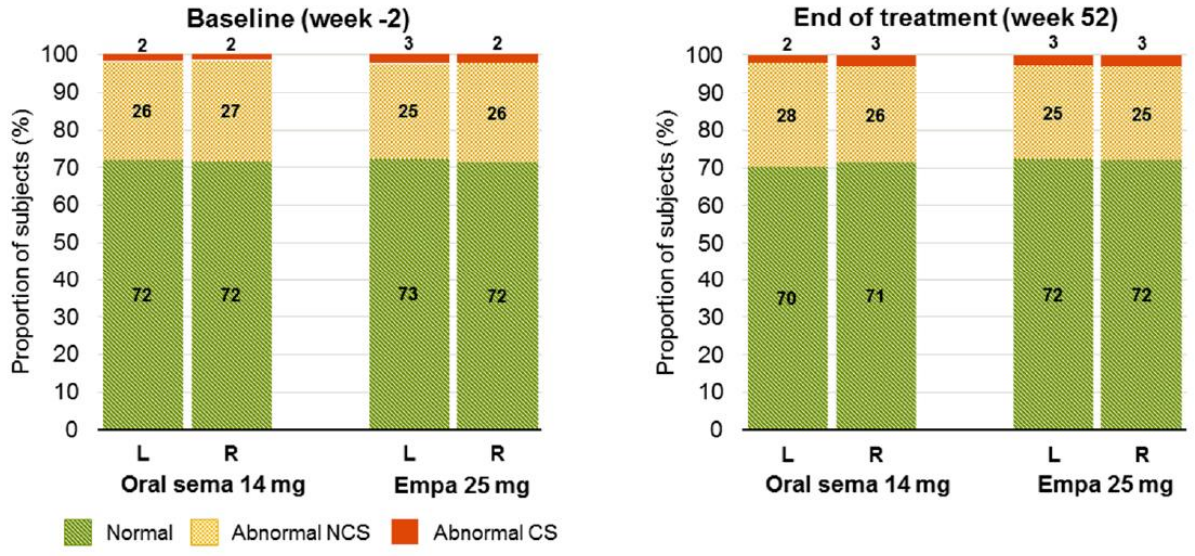


Abbildung 4-17: Ergebnisse der Augenuntersuchung

Zu Baseline wurden unter Semaglutid oral klinisch signifikante abnormale Befunde im linken Auge bei 2 % der Patienten und im rechten Auge bei ebenfalls 2 % der Patienten festgestellt. Unter Empagliflozin hatten zu Baseline 3 % der Patienten einen klinisch signifikanten abnormalen Befund im linken und 2 % einen solchen Befund im rechten Auge. Jeweils über 70 % der Patienten hatten im linken bzw. rechten Auge normale Befunde. Zur EoT-Visite veränderten sich diese Anteile unter beiden Behandlungen nur unwesentlich (Abbildung 4-17).

4.3.1.3.1.4.2.4 Neoplasie

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Neoplasie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs von speziellem Interesse						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
PIONEER 2 (SAS, *In-trial*)						
Neoplasie						
Semaglutid oral	410	24 (5,9)	1,84 [0,95; 3,57]	1,89 [0,95; 3,77]	2,68 [-0,16; 5,51]	0,0913¤¤
Empagliflozin	409	13 (3,2)				
1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (¤: Barnards unbedingter exakter Test; ¤¤: Fishers exakter Test) *Post-hoc*-Analyse						

Für Neoplasien wurde zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Im Vergleich Semaglutid oral zu Empagliflozin betrug das relative Risiko für das Auftreten einer Neoplasie 1,84 [0,95; 3,57].

4.3.1.3.1.4.2.5 Akute Nierenschädigung

Tabelle 4-54: Ergebnisse für akute Nierenschädigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Akute Nierenschädigung						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[1]**
PIONEER 2 (FAS, *In-trial*)						
Semaglutid oral	411	2 (0,5)	2,00 [0,18; 21,92]	2,00 [0,18; 22,14]	0,24 [-0,58; 1,07]	0,6830¤
Empagliflozin	410	1 (0,2)				
not est.: Nicht bestimmbar 1: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (¤: Barnards unbedingter exakter Test; ¤¤: Fishers exakter Test) *Post-hoc*-Analyse						

Im Verlauf der Studie traten bei insgesamt 3 Patienten Ereignisse auf, die vom EAC als akute Nierenschädigung erfasst wurden. Unter Semaglutid oral traten 2 Fälle mit einer akuten Nierenschädigung und unter Empagliflozin ein Fall mit einer akuten Nierenschädigung auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von akuten Nierenschädigungen zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin wurde nicht festgestellt (Tabelle 4-22).

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

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, es wurde nur eine relevante RCT identifiziert.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie PIONEER 2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [1]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

[16] unbesetzt

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

In der Studie PIONEER 2 waren *a priori* für keinen Endpunkt Subgruppenanalysen geplant. Daher wurden *post hoc* für das vorliegende Dossier für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach den Kriterien Alter, Geschlecht, Region und Krankheitsschwere dargestellt.

Analysierte Subgruppen

Entsprechend den Vorgaben des Nutzendossiers werden für die vorliegende Nutzenbewertung für alle patientenrelevante Endpunkte Subgruppenanalysen nach den folgenden Merkmalen dargestellt:

- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)

- Geschlecht (m / w)

- Krankheitsschwere 1 (Baseline HbA_{1c}-Wert ≤ 7,5 / > 7,5 %)
- Geographische Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt)

Eine Matrix aller *post-hoc* analysierten Subgruppen ist als Übersicht in Tabelle 4-55 dargestellt.

Tabelle 4-55 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

PIONEER 2 Endpunkt	**Geschlecht (m / w)**	**Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)**	**Region (West-Europa / Rest der Welt)**	**Krankheits-schwere (Baseline HbA_{1c}-Wert ≤ 7,5 % / > 7,5 %)**
Mortalität				
Bestätigte Todesfälle[1]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Kardiovaskulärer Tod[1]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Morbidität				
Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 52	○	○	○	○
Änderung des Körpergewichts bis Woche 52	○	○	○	○
Alle kardiovaskulären unerwünschten Ereignisse[1]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Akutes Koronarsyndrom[1]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Zerebrovaskuläres Ereignis[1]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Herzinsuffizienz[1]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SF-36v2 PCS	○	○	○	○
SF-36v2 MCS	○	○	○	○
Sicherheit				
Jegliche unerwünschten Ereignisse	○	○	○	○
Jegliche UEs – SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“	○	○	○	○
Jegliche UEs – SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“	○	○	○	○

PIONEER 2 Endpunkt	**Geschlecht (m / w)**	**Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)**	**Region (West-Europa / Rest der Welt)**	**Krankheits-schwere (Baseline HbA_{1c}-Wert ≤ 7,5 % / > 7,5 %)**
Jegliche UEs – SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“	○	○	○	○
Jegliche UEs – PT „Schmerzen Oberbauch“	○	○	○	○
Jegliche UEs – PT „Balanoposthitis“	○	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UEs – PT „Obstipation“	○	○	○	○
Jegliche UEs – PT „Appetit vermindert“	○	○	○	○
Jegliche UEs – PT „Diarrhoe“	○	○	○	○
Jegliche UEs – PT „Dyspepsie“	○	○	○	○
Jegliche UEs – PT „Grippe“	○	○	○	○
Jegliche UEs – PT „Übelkeit“	○	○	○	○
Jegliche UEs – PT „Pollakisurie“	n. d.	○	n. d.	n. d.
Jegliche UEs – PT „Polyurie“	n. d.	○	n. d.	n. d.
Jegliche UEs – PT „Erbrechen“	○	○	○	○
Schwerwiegende UEs	○	○	○	○
UEs nach Schweregrad – Mild	○	○	○	○
UEs nach Schweregrad – Moderat	○	○	○	○
UEs nach Schweregrad – Schwer	○	○	○	○
Therapieabbruch aufgrund von UE	○	○	○	○
Schwere Hypoglykämien	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Symptomatische Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl)	○	○	○	○

PIONEER 2 Endpunkt	**Geschlecht (m / w)**	**Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)**	**Region (West-Europa / Rest der Welt)**	**Krankheits-schwere (Baseline HbA_{1c}-Wert ≤ 7,5 % / > 7,5 %)**
Pankreatitis[2]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Diabetische Retinopathie und Komplikationen[2]	n. d.	○	○	○
Neoplasie[2]	○	○	○	○
Akute Nierenschädigung[1]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

●: *A priori* geplante Subgruppenanalyse ○: *Post hoc* durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse aufgrund zu geringer Ereigniszahl nicht durchgeführt

1: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch das EAC

2: Prä-definierte MedDRA Suche

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-56 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle betrachteten Subgruppen dargestellt. Anschließend werden die Ergebnisse für Subgruppenanalysen, für die ein statistisch signifikanter Interaktionstest (p < 0,05) vorlag ausführlich dargestellt. Die Subgruppenanalysen sind rein explorativ zu interpretieren.

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

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

Zur Durchführung einer Meta-Analyse über verschiedene Studien hinweg gibt der G-BA Subgruppenanalysen für die einzelnen Studien vor. Grenzwerte für den Interaktions-p-Wert sind laut IQWiG-Methodenpapier 5.0 nur in Zusammenhang mit Metaanalysen erwähnt. Hier wird der Grenzwert von < 0,2 als Hinweis auf eine Effektmodifikation verstanden. Das Methodenpapier des IQWiG beschreibt in Bezug auf einzelne Studien, dass

> *„… im Allgemeinen post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen auf Studienebene kritisch zu interpretieren sind…“[32].*

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

Gemäß IQWiG-Methodenpapier 5.0, dass ausschließlich einen Grenzwert von 0,05 als Beleg für eine Effektmodifikation berücksichtigt, werden im vorliegenden Dossier lediglich die Ergebnisse von Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von < 0,05 dargestellt [32].

Bei der Beurteilung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollte ferner die mit multiplem Testen in Zusammenhang stehende α-Fehler-Kumulierung, die die Zunahme der Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art (falsch positive Testergebnisse) beschreibt, berücksichtigt werden. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen, wie hier durch die Durchführung der Vielzahl an Interaktionstests, eine gewisse Anzahl der Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führen.

Bei den unter Abschnitt 4.3.1.3.2.1 aufgeführten Ergebnissen handelt es sich um insgesamt bis zu 144 Tests auf Interaktion. 5 % der Tests, d. h. 7 Interaktionstests, sind somit potenziell falsch positiv. 2 der Tests weisen einen p-Wert < 0,05 auf, d. h. die Anzahl positiver Interaktionstests liegt damit unter der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl. Außerdem zeigte sich für keines der untersuchten Subgruppenmerkmale ein konsistenter Effekt über mehrere Endpunkte hinweg. Damit ist die Aussagekraft der vorliegenden positiven Interaktions-p-Werte insgesamt als gering einzuschätzen und sollte nicht konfirmatorisch gewertet werden. Aus diesem Grund wird die Gesamtpopulation und primäre Analyse der Studie PIONEER 2 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Tabelle 4-56: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Abstammung pro Endpunkt (PIONEER 2)

PIONEER 2	**Interaktions-p-Wert[1]**			
Endpunkt	**Geschlecht (m / w)**	**Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)**	**Region (West-Europa / Rest der Welt)**	**Krankheitsschwere (Baseline HbA_{1c}-Wert ≤ 7,5 % / > 7,5 %)**
Morbidität				
Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 52	0,0881	0,4160	0,7443	0,7390
Änderung des Körpergewichts bis Woche 52	**0,0085***	0,4885	0,3710	0,5224

PIONEER 2	**Interaktions-p-Wert[1]**			
Endpunkt	**Geschlecht (m / w)**	**Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)**	**Region (West-Europa / Rest der Welt)**	**Krankheits-schwere (Baseline HbA_{1c}-Wert ≤ 7,5 % / > 7,5 %)**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SF-36v2 PCS	0,4521	0,2359	0,9201	0,6939
SF-36v2 MCS	0,4439	0,3020	0,4203	0,6962
Sicherheit				
Jegliche unerwünschte Ereignisse	0,1485	0,3613	0,0556	0,6898
Jegliche UEs – SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“	0,9419	0,2166	0,3084	0,6874
Jegliche UEs – SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“	0,6146	0,9163	0,4910	0,1512
Jegliche UEs – SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“	0,7738	**0,0163***	0,8853	0,0754
Jegliche UEs – PT „Schmerzen Oberbauch“	0,8730	0,3148	0,7853	0,6832
Jegliche UEs – PT „Balanoposthitis“	not est.	-	-	-
Jegliche UEs – PT „Obstipation“	0,5945	0,2663	0,2951	0,2195
Jegliche UEs – PT „Appetit vermindert“	0,9643	0,9846	0,1903	0,6226
Jegliche UEs – PT „Diarrhoe“	0,3410	0,4811	0,9998	0,7080
Jegliche UEs – PT „Dyspepsie“	0,7991	0,5337	0,4802	0,5018
Jegliche UEs – PT „Grippe“	0,8710	0,3964	0,4511	0,7306
Jegliche UEs – PT „Übelkeit“	0,9480	0,1506	0,9646	0,3341
Jegliche UEs – PT „Pollakisurie“	-	not est.	-	-
Jegliche UEs – PT „Polyurie“	-	not est.	-	-
Jegliche UEs – PT „Erbrechen“	0,1469	0,4511	0,3470	0,2595

PIONEER 2	**Interaktions-p-Wert[1]**			
Endpunkt	**Geschlecht (m / w)**	**Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)**	**Region (West-Europa / Rest der Welt)**	**Krankheits-schwere (Baseline HbA_{1c}-Wert ≤ 7,5 % / > 7,5 %)**
Schwerwiegende UEs	0,2780	0,5731	0,7923	0,1966
UEs nach Schweregrad – Moderat	0,1787	0,6805	0,4531	0,7144
UEs nach Schweregrad – Schwer	0,0933	0,5205	0,3712	0,0831
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,1851	0,6821	0,9214	0,3267
Symptomatische Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl)	0,4496	0,2800	0,5056	0,1469
Diabetische Retinopathie und Komplikationen[2]	-	0,7935	0,3306	0,7283
Neoplasie[2]	0,4345	0,1298	0,8623	0,9701

not est.: Nicht bestimmbar

1: p-Werte sind das Ergebnis des F-Tests (stetige Endpunkte) bzw. Breslow-Day-Tests (dichotome Endpunkte) des Interaktionseffektes

2: Prä-definierte MedDRA Suche (nur SUEs)

Post-hoc Analyse

Insgesamt ergaben sich aus den Subgruppenanalysen 2 positive Interaktionstests. Für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 52“ wurde eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht und für den Endpunkt „Jegliche UEs – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter festgestellt.

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalysen für Änderung des Körpergewichts

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht (w / m) für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts"

Änderung des Körpergewichts nach Geschlecht (p-Wert Interaktion[1]: 0,0085)							
	Baseline		**Erhebungs-zeitpunkt**		**Änderung von BL**		
Behandlung	**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MW (SE)**	**MWD [95 %-KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 %-KI]**
PIONEER 2 (FAS, *In-trial*) – Woche 52							
Weiblich							
Semaglutid oral	205	86,98 (21,0)	192	81,82 (20,3)	-5,05 (0,4)	-1,08 [-2,06; -0,11] p = 0,0293	-0,24 [-0,44; -0,04]
Empagliflozin	201	85,14 (18,0)	188	81,50 (17,4)	-3,96 (0,4)		

Änderung des Körpergewichts nach Geschlecht (p-Wert Interaktion[1]: 0,0085)							
	Baseline		**Erhebungs-zeitpunkt**		**Änderung von BL**		
Behandlung	**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MW (SE)**	**MWD [95 %-KI] p-Wert[2]**	**Hedges' g [95 %-KI]**
Männlich							
Semaglutid oral	206	96,85 (18,8)	194	94,00 (18,3)	-2,54 (0,4)	0,74 [-0,22; 1,71] p = 0,1319	-
Empagliflozin	209	97,21 (20,2)	195	93,77 (19,9)	-3,28 (0,4)		
1: Ergebnis des F-Tests des Interaktionseffektes 2: Nicht-adjustierter p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test) *Post-hoc*-Analyse							

Bei der Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des Körpergewichts" nach Geschlecht wurden gegenläufige Effekte bei weiblichen und männlichen Patienten beobachtet. Weibliche Patienten nahmen unter Semaglutid oral von Baseline bis Woche 52 -1,08 kg [-2,06 kg; -0,11 kg] mehr ab als unter Empagliflozin. Dies entsprach einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen; die standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g betrug -0,24 [-0,44; -0,04]. Männliche Patienten nahmen hingegen unter Semaglutid oral von Baseline bis Woche 52 0,74 kg [-0,22 kg; 1,71 kg] weniger ab als unter Empagliflozin. Bei den Männern war dieser Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-57). Da nur für einen anderen Endpunkt ein positiver Interaktionstest in der Subgruppenanalyse nach „Geschlecht" festgestellt wurde, wird jedoch nicht von einer allgemeinen Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.2 Subgruppenanalysen für jegliche UEs – SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege"

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Jegliche UEs – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege"

Jegliche UEs – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (p-Wert Interaktion[1]: 0,0163)						
Behandlung	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert[2]**
PIONEER 2 (SAS, *In-trial*)						
< 65 Jahre						
Semaglutid oral	305	13 (4,3)	0,37 [0,20; 0,70]	0,35 [0,18; 0,67]	-7,11 [-11,36; -2,86]	0,0013¤¤
Empagliflozin	299	34 (11,4)				
≥ 65 Jahre						
Semaglutid oral	105	13 (12,4)	1,24 [0,58; 2,64]	1,27 [0,54; 2,98]	2,38 [-6,05; 10,81]	0,6669¤¤
Empagliflozin	110	11 (10,0)				

1: Ergebnis des Breslow-Day-Tests des Interaktionseffektes

2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus dem Test einer 2x2-Kontingenztafel (¤: Barnards unbedingter exakter Test; ¤¤: Fishers exakter Test)

Post-hoc-Analyse

Bei der Subgruppenanalyse des Endpunkts „Jegliche UEs – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ nach Alter wurden gegenläufige Effekte bei Patienten < 65 Jahren und Patienten ≥ 65 Jahren beobachtet. Bei Patienten < 65 Jahren wurden unter Semaglutid oral signifikant weniger UEs beobachtet, die der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ zugeordnet werden, als unter Empagliflozin. Bei diesen Patienten betrug das relative Risiko für ein derartiges UE unter Semaglutid oral 0,37 [0,20; 0,70] im Vergleich zu Empagliflozin. Absolut wurde das Risiko für ein solches UE unter Semaglutid oral um -7,11 [-11,36; -2,86] Prozentpunkte gesenkt. Bei Patienten ≥ 65 Jahren wurde hingegen ein relatives Risiko von 1,24 [0,58; 2,64] und eine absolute Steigerung des Risikos um 2,38 [-6,05; 10,81] Prozentpunkte unter Semaglutid oral im Vergleich zu Empagliflozin beobachtet. Diese Steigerung des Risikos bei Patienten ≥ 65 Jahre war nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-58). Da für keinen anderen Endpunkt ein positiver Interaktionstest in der Subgruppenanalyse nach „Alter“ vorlag, wird jedoch nicht von einer allgemeinen Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter ausgegangen

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-59: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Abkürzung im Dossier	Quellen
NN9924-4223	PIONEER 2	[46, 54]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-61: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) [18] werden die Evidenzstufen Ia bis V unterschieden (Tabelle 4-71).

Tabelle 4-71: Definition der Evidenzstufen nach AM-NutzenV [18]

Evidenzstufe	Definition
Ia	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib
Ib	Randomisierte klinische Studien
IIa	Systematische Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe IIb
IIb	Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
III	Retrospektiv vergleichende Studien
IV	Fallserien und andere nicht vergleichende Studien
V	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologischen Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees

Studienqualität

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid oral in der Zweifachtherapie von Patienten mit T2DM liegt mit der pivotalen Studie PIONEER 2 (NN9924-4223) ein direkter Vergleich von Semaglutid oral gegenüber Empagliflozin vor. Bei der Studie PIONEER 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studie. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 822 Patienten mit T2DM, die über einen Zeitraum von 52 Wochen mit Semaglutid oral oder Empagliflozin behandelt wurden. Die Entwicklung des Studiendesigns erfolgte in Absprache mit den Zulassungsbehörden.

Bei der Studie PIONEER 2 handelt es sich um eine qualitativ hochwertige Studie mit dem Evidenzgrad Ib (Tabelle 4-71). Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene und größtenteils auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Bei Endpunkten, die von der subjektiven Einschätzung des Prüfpersonals oder der Patienten abhängig waren, bestand aufgrund des offenen Studiendesigns allerdings ein hohes Verzerrungspotenzial. Die computergenerierte Randomisierungssequenz wurde mittels Interactive Voice/Web Response System (IV/WRS) an die Studienzentren übermittelt, sodass die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsarmen vor der Randomisierung gegenüber dem Studienpersonal verdeckt blieb. Obwohl PIONEER 2 eine offene Studie war, weist die Studie somit eine sehr hohe qualitative Aussagesicherheit auf.

Patientenrelevante Endpunkte der Studie PIONEER 2

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Semaglutid oral gegenüber Empagliflozin wurde anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte der Studie PIONEER 2 untersucht:

Mortalität

- Bestätigte Todesfälle
- Kardiovaskulärer Tod

Morbidität

- Änderung des HbA_{1c}-Wertes
- Änderung des Körpergewichts
- Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse
    - Akutes Koronarsyndrom
    - Zerebrovaskuläre Ereignisse
    - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36v2

Sicherheit

- Gesamtrate unerwünschte Ereignisse
    - Jegliche UEs
    - Schwerwiegende UEs
    - UEs nach Schweregrad
    - Therapieabbruch aufgrund von UEs
- UEs von speziellem Interesse
    - Hypoglykämien
    - Schwere Hypoglykämie (als SUE berichtet)
    - Symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)
    - Pankreatitis

- Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen
- Neoplasie
- Akute Nierenschädigung

Die Patientenrelevanz sowie die Validität der einzelnen Endpunkte der Studie PIONEER 2 ist in Abschnitt 4.2.5.2.1 erläutert.

Eignung der Studienpopulation für die Nutzenbewertung

Die Studie PIONEER 2 ist zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Semaglutid oral für Patienten mit T2DM in der Zweifachtherapie geeignet. Laut Nationaler Versorgungsleitlinie (NVL) [19] liegt der Zielkorridor des HbA_{1c}-Wertes für T2DM-Patienten, wenn individuell möglich, bei 6,5 % bis 7,5 %. Der mittlere Baseline-HbA_{1c}-Wert der Studienpopulation von PIONEER 2 lag mit 8,1 % deutlich über diesem Bereich. So lag der HbA_{1c}-Wert bei 67,7 % der Studienpopulation über 7,5 %, was die Notwendigkeit einer antidiabetischen Therapieintensivierung deutlich macht. Es handelt sich um Patienten aus diversen Weltregionen, wobei die überwiegende Mehrheit kaukasischer Herkunft war. Für den potenziellen Effektmodifikator Region (Westeuropa vs. Rest der Welt) wurde keine Effektmodifikation nachgewiesen, sodass alle Patienten unabhängig von ihrer Herkunft gleichermaßen von der Behandlung profitieren.

Die Studienpopulation und die Zielpopulation sind strukturell v. a. bezüglich der klinischen Parameter vergleichbar (Abschnitt 4.3.1.2.1). Zudem ergeben sich aus den Subgruppenanalysen keine Anhaltspunkte für eine Effektmodifikation durch den Faktor „Region“. Es ist daher anzunehmen, dass die in der Studie PIONEER 2 beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten und die Studienergebnisse somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Aussagesicherheit der Bewertung des Zusatznutzens

Die Studie PIONEER 2 ist eine randomisierte kontrollierte Studie mit offenem Studiendesign und die einzige relevante Studie, die zur Bearbeitung der Fragestellung von Modul 4B identifiziert wurde. Die in der Studie erhobenen Endpunkte wiesen daher ein hohes Verzerrungspotenzial auf, sofern sie von der subjektiven Einschätzung des Prüfpersonals oder der Patienten abhängig waren. Endpunkte, die objektiv bestimmbar waren oder vom verblindeten EAC erhoben wurden, wiesen hingegen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Laut IQWiG-Methodenpapier ist in dieser Situation die Ergebnissicherheit für jeden Endpunkt separat zu prüfen, da sowohl eine hohe qualitative Ergebnissicherheit (eine RCT, niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunkts) als auch eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit (eine RCT, hohes Verzerrungspotenzial des Endpunkts) vorliegen kann [32].

Abhängig von der qualitativen Ergebnissicherheit und dem für den jeweiligen Endpunkt beobachteten Ergebnis (statistisch signifikanter Unterschied ja oder nein) kann laut IQWiG-Methodik dann aus einer einzigen RCT ein Hinweis oder ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bezüglich eines bestimmten Endpunkts abgeleitet werden [32]. Ein Beleg ist hingegen bei Vorliegen einer einzigen RCT nur dann möglich, wenn in beide Studienarme > 1.000 Patienten eingeschlossen wurden [32]. Dies war bei PIONEER 2 nicht der Fall.

Zusammenfassend ergibt sich daraus folgende qualitative Ergebnissicherheit, Aussagesicherheit und Zielgrößenkategorie für die in PIONEER 2 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte (Tabelle 4-72):

Tabelle 4-72: Qualitative Ergebnissicherheit, Aussagesicherheit und Zielgrößenkategorie für patientenrelevante Endpunkte in PIONEER 2

Nutzendimension **Endpunkt**	**Ergebnissicherheit** ***hoch/mäßig/gering***	**Einstufung der Beleglage** ***Beleg/Hinweis/Anhaltspunkt***	**Zielgrößenkategorie**
Mortalität			
Bestätigte Todesfälle[1]	hoch	Hinweis	Gesamtmortalität
Kardiovaskulärer Tod[1]	hoch	Hinweis	Gesamtmortalität
Morbidität			
Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 52	hoch	Hinweis	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Änderung des Körpergewichts bis Woche 52	hoch	Hinweis	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse[1]	hoch	Hinweis	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse – Akutes Koronarsyndrom[1]	hoch	Hinweis	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse – Zerebrovaskuläre Ereignisse[1]	hoch	Hinweis	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz[1]	hoch	Hinweis	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36v2	mäßig	Anhaltspunkt	Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nutzendimension **Endpunkt**	**Ergebnissicherheit** ***hoch/mäßig/gering***	**Einstufung der Beleglage** ***Beleg/Hinweis/Anhaltspunkt***	**Zielgrößenkategorie**
Sicherheit			
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse – Jegliche UEs	mäßig	Anhaltspunkt	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UEs	mäßig	Anhaltspunkt	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse – UEs nach Schweregrad	mäßig	Anhaltspunkt	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen *oder* Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse – Therapieabbruch aufgrund von UEs	mäßig	Anhaltspunkt	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
UEs von speziellem Interesse – Schwere Hypoglykämie (als SUE berichtet)	mäßig	Anhaltspunkt	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
UEs von speziellem Interesse – Symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)	mäßig	Anhaltspunkt	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
UEs von speziellem Interesse – Pankreatitis	mäßig	Anhaltspunkt	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
UEs von speziellem Interesse – Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen	mäßig	Anhaltspunkt	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen

Nutzendimension **Endpunkt**	**Ergebnissicherheit** ***hoch/mäßig/gering***	**Einstufung der Beleglage** ***Beleg/Hinweis/Anhaltspunkt***	**Zielgrößenkategorie**
UEs von speziellem Interesse – Neoplasie	mäßig	Anhaltspunkt	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
UEs von speziellem Interesse – Akute Nierenschädigung[1]	hoch	Hinweis	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
1: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein externes Komitee (*Event Adjudication Committee*, EAC). Aufgrund der höheren Validität werden nur bestätigte Ereignisse dargestellt			

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid oral zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM in der Zweifachtherapie basiert auf der AM-NutzenV 5. Kapitel, § 5, Absatz 7 [18]. Es werden die Schweregerade der jeweiligen Symptome sowie das Ausmaß der Verbesserung für die Beurteilung herangezogen.

Für stetige Effektmaße wird bei statistisch signifikanten Mittelwertdifferenzen die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges‘ g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen (Semaglutid oral/Empagliflozin) herangezogen. Dabei wird einem Vorschlag von Cohen [56] gefolgt, laut dem eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,2 einen kleinen Effekt indiziert, 0,5 einen mittleren und 0,8 einen großen Effekt.

Die Beurteilung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens basiert auf der in Abschnitt 4.4.1 dargestellten Einschätzung der Aussagesicherheit der Studie PIONEER 2. So ist die Studie je nach Endpunkt dazu geeignet, einen Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abzuleiten.

Die Studienpopulation der Studie PIONEER 2 entspricht wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben in den demografischen Baseline-Charakteristika sowie den krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Zielpopulation. Es zeigten sich über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg keine Effektmodifikationen für den potenziellen Effektmodifikator Region (Westeuropa vs. Rest der Welt). Die Ergebnisse der Studie PIONEER 2 und der daraus abgeleitete Zusatznutzen von Semaglutid oral gegenüber der zVT Empagliflozin ist daher vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Tabelle 4-73: Übersicht der direkt vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Semaglutid oral gegenüber der zVT Empagliflozin

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß[1] [95 %-KI]** **p-Wert**	**Zusatznutzen** **Ausmaß**	**Wahrscheinlichkeit**
Mortalität			
Bestätigte Todesfälle[1,2]	RR: 0,33 [0,01; 8,14] OR: 0,33 [0,01; 8,17] RD: -0,24 [-0,72; 0,23] p = 0,3708	Zusatznutzen nicht belegt	-
Kardiovaskulärer Tod[1,2]	RR: 0,33 [0,01; 8,14] OR: 0,33 [0,01; 8,17] RD: -0,24 [-0,72; 0,23] p = 0,3708	Zusatznutzen nicht belegt	-
Morbidität			
Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 52	MWD: -0,40 [-0,54; -0,27] p < 0,0001 H‘ g: -0,35 [-0,49; -0,21]	**Gering**	**Hinweis**
Änderung des Körpergewichts bis Woche 52	MWD: -0,18 [-0,88; 0,53] p = 0,6231	Zusatznutzen nicht belegt	-

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß[1] [95 %-KI]** **p-Wert**	**Zusatznutzen** **Ausmaß**	**Wahrscheinlichkeit**
Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse			
Alle kardiovaskulären unerwünschten Ereignisse[1,2]	RR: 0,83 [0,26; 2,70] OR: 0,83 [0,25; 2,74] RD: -0,25 [-1,82; 1,33] p = 0,8282	Zusatznutzen nicht belegt	-
Akutes Koronarsyndrom[1,2]	RR: 3,99 [0,45; 35,55] OR: 4,02 [0,45; 36,12] RD: 0,73 [-0,33; 1,79] p = 0,2472	Zusatznutzen nicht belegt	-
Zerebrovaskuläre Ereignisse[1,2]	RR: 0,11 [0,01; 2,05] OR: 0,11 [0,01; 2,05] RD: -0,98 [-1,93; -0,02] p = 0,0460	**Nicht quantifizierbar**	**Anhaltspunkt**
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz[1,2]	RR: 2,00 [0,18; 21,92] OR: 2,00 [0,18; 22,14] RD: 0,24 [-0,58; 1,07] p = 0,6830	Zusatznutzen nicht belegt	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36v2			
PCS	MWD: -1,00 [-1,88; -0,12] p = 0,0263 H‘ g: -0,14 [-0,28; -0,00]	Zusatznutzen nicht belegt	-
PCS – Responder[1] (MID = 3,8)	RR: 0,88 [0,70; 1,10] OR: 0,84 [0,61; 1,14] RD: -3,69 [-10,08; 2,71] p = 0,2655	Zusatznutzen nicht belegt	-
MCS	MWD: 0,20 [-0,93; 1,33] p = 0,7240	Zusatznutzen nicht belegt	-
MCS – Responder[1] (MID = 4,6)	RR: 1,08 [0,84; 1,39] OR: 1,11 [0,79; 1,54] RD: 1,83 [-4,20; 7,87] p = 0,5554	Zusatznutzen nicht belegt	-
Sicherheit			
Gesamtrate			
Jegliche UEs[1]	RR: 1,03 [0,94; 1,12] OR: 1,09 [0,81; 1,47] RD: 1,78 [-4,47; 8,04] p = 0,5929	Zusatznutzen nicht belegt	-

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß[1] [95 %-KI]** **p-Wert**	**Zusatznutzen** **Ausmaß**	 **Wahrscheinlichkeit**
Schwerwiegende UEs[1]	RR: 0,75 [0,47; 1,21] OR: 0,74 [0,44; 1,23] RD: -2,22 [-5,92; 1,48] p = 0,2478	Zusatznutzen nicht belegt	-
Therapieabbruch aufgrund von UEs[1]	RR: 2,44 [1,43; 4,15] OR: 2,61 [1,48; 4,60] RD: 6,33 [2,74; 9,93] **p = 0,0008**	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**
UEs nach SOC[3]			
Jegliche UEs – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts[1]	RR: 2,87 [2,20; 3,75] OR: 4,16 [2,96; 5,85] RD: 26,55 [20,72; 32,39] p < 0,0001	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen[1]	RR: 0,78 [0,62; 0,97] OR: 0,70 [0,52; 0,95] RD: -7,15 [-13,31; -0,99] p = 0,0248	Zusatznutzen nicht belegt	-
Jegliche UEs – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege[1]	RR: 0,58 [0,36; 0,92] OR: 0,55 [0,33; 0,91] RD: -4,66 [-8,50; -0,82] p = 0,0185	Zusatznutzen nicht belegt	-
UEs nach PT[3]			
Jegliche UEs – PT Bauch aufgetrieben[1]	RR: 20,95 [1,23; 356,32] OR: 21,47 [1,25; 367,65] RD: 2,44 [0,95; 3,93] p = 0,0016	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Schmerzen Oberbauch[1]	RR: 3,49 [1,42; 8,56] OR: 3,63 [1,45; 9,08] RD: 3,65 [1,22; 6,09] p = 0,0052	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Balanoposthitis[1]	RR: 0,05 [0,00; 0,81] OR: 0,05 [0,00; 0,79] RD: -2,44 [-3,94; -0,95] p = 0,0015	**gering**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Obstipation[1]	RR: 4,24 [1,44; 12,49] OR: 4,38 [1,46; 13,13] RD: 3,17 [1,02; 5,32] p = 0,0042	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß[1] [95 %-KI]** **p-Wert**	**Zusatznutzen** **Ausmaß**	 **Wahrscheinlichkeit**
Jegliche UEs – PT Appetit vermindert[1]	RR: 10,47 [2,47; 44,38] OR: 10,99 [2,56; 47,16] RD: 4,63 [2,39; 6,87] p < 0,0001	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Diarrhoe[1]	RR: 2,92 [1,58; 5,39] OR: 3,11 [1,63; 5,93] RD: 6,09 [2,81; 9,37] p = 0,0004	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Dyspepsie[1]	RR: 2,99 [1,29; 6,96] OR: 3,10 [1,30; 7,38] RD: 3,41 [0,93; 5,89] p = 0,0111	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Grippe[1]	RR: 0,38 [0,17; 0,85] OR: 0,37 [0,16; 0,84] RD: -3,18 [-5,71; -0,66] p = 0,0143	**gering**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Übelkeit[1]	RR: 8,08 [4,25; 15,36] OR: 9,82 [5,01; 19,25] RD: 17,31 [13,18; 21,45] p < 0,0001	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Pollakisurie[1]	RR: 0,04 [0,00; 0,62] OR: 0,04 [0,00; 0,60] RD: -3,18 [-4,88; -1,48] p = 0,0003	**beträchtlich**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Polyurie[1]	RR: 0,04 [0,00; 0,67] OR: 0,04 [0,00; 0,66] RD: -2,93 [-4,57; -1,30] p = 0,0005	**beträchtlich**	**Anhaltspunkt**
Jegliche UEs – PT Erbrechen[1]	RR: 4,28 [1,90; 9,62] OR: 4,53 [1,97; 10,45] RD: 5,61 [2,79; 8,42] p = 0,0001	**Schadenspotenzial**	**Anhaltspunkt**
UEs von speziellem Interesse			
Schwere Hypoglykämien[1]	Es traten keine schweren Hypoglykämien auf	Zusatznutzen nicht belegt	-
Symptomatische Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl)[1]	RR: 1,14 [0,42; 3,11] OR: 1,14 [0,41; 3,18] RD: 0,24 [-1,60; 2,08] p = 1,0000	Zusatznutzen nicht belegt	-

Nutzendimension **Bezeichnung des Endpunkts**	**Effektmaß[1] [95 %-KI]** **p-Wert**	**Zusatznutzen** **Ausmaß**	 **Wahrscheinlichkeit**
Pankreatitis[1]	RR: 2,00 [0,18; 21,92] OR: 2,00 [0,18; 22,14] RD: 0,24 [-0,58; 1,07] p = 0,6830	Zusatznutzen nicht belegt	-
Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen[1]	RR: 2,79 [1,02; 7,68] OR: 2,86 [1,02; 8,01] RD: 2,19 [0,14; 4,25] p = 0,0390	Zusatznutzen nicht belegt	-
Neoplasie[1]	RR: 1,84 [0,95; 3,57] OR: 1,89 [0,95; 3,77] RD: 2,68 [-0,16; 5,51] p = 0,0913	Zusatznutzen nicht belegt	-
Akute Nierenschädigung[1,2]	RR: 2,00 [0,18; 21,92] OR: 2,00 [0,18; 22,14] RD: 0,24 [-0,58; 1,07] p = 0,6830	Zusatznutzen nicht belegt	-

1: Die dargestellten Effektschätzer wurden *post-hoc* nach den Anforderungen des G-BA berechnet. Alle durchgeführten *post-hoc* Analysen waren unadjustiert.

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

3: Dargestellt sind alle SOCs und PTs, in denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt wurde.

Mortalität

Im Rahmen der Studie PIONEER 2 wurde weder ein Vor- noch ein Nachteil für Semaglutid oral in den Endpunkten „Bestätigte Todesfälle“ sowie „kardiovaskulärer Tod“ beobachtet.

Ein Zusatznutzen von Semaglutid oral gegenüber der zVT Empagliflozin in der Endpunktkategorie *Mortalität* ist damit nicht belegt.

Morbidität

Der Zusatznutzen von Semaglutid oral in der Endpunktkategorie *Morbidität* wurde anhand kardiovaskulärer, mikrovaskulärer und weiterer diabetesspezifischer Endpunkte der Studie PIONEER 2 bewertet. Zu den kardiovaskulären Endpunkten gehörten der kombinierte Endpunkt „Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse“ sowie die in diesem Endpunkt enthaltenen Zielereignisse „Akutes Koronarsyndrom“, „Zerebrovaskuläre Ereignisse“ und „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“. Weitere diabetesspezifische Endpunkte waren die „Änderung des HbA_{1c} bis Woche 52“ sowie „Änderung des Körpergewichts bis Woche 52“.

Diabetesspezifische Morbiditätsendpunkte

Die Analyse des Endpunktes „Änderung des HbA_{1c} bis Woche 52“ ergab einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Semaglutid oral (Hedges’ g: -0,35 [-0,49; -0,21]). Gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie [19], ist die Senkung des HbA_{1c}-Wertes zur Vorbeugung von Folgekomplikationen nach wie vor ein primäres Ziel der Therapie des T2DM.

Bei der Analyse des Endpunktes „Änderung des Körpergewichts bis Woche 52“ wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin festgestellt (Mittelwertdifferenz der Änderung von Baseline: -0,18 kg [-0,88 kg; 0,53 kg]).

Es ergibt sich aus der in PIONEER 2 beobachteten Senkung des HbA_{1c}-Wertes ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Semaglutid oral. Insgesamt lässt sich daher für diesen diabetesspezifischen Morbiditätsendpunkt ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Semaglutid oral gegenüber der zVT Empagliflozin ableiten.

Kardiovaskuläre Morbidität

Bei der Analyse des kombinierten Endpunktes „Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse“ wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin festgestellt. Gleiches gilt für die Komponenten „Akutes Koronarsyndrom“ und „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ dieses kombinierten Endpunkts. In der Komponente „Zerebrovaskuläre Ereignisse“ zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil von Semaglutid oral gegenüber Empagliflozin, da unter Semaglutid oral 0 und unter Empagliflozin 4 derartige Ereignisse auftraten. Daraus ergibt sich, dass das Risiko eines zerebrovaskulären Ereignisses (d. h. eines Schlaganfalls oder einer transienten ischämischen Attacke) unter Semaglutid oral absolut um ca. 1 Prozentpunkt geringer war als unter Empagliflozin (Risikodifferenz: -0,98 [-1,93; -0,02]). Relativ war das Risiko für ein zerebrovaskuläres Ereignis unter Semaglutid oral in der Studie PIONEER 2 um 89 % geringer als unter Empagliflozin (relatives Risiko mit einem Korrekturwert von 0,5, da die Vierfeldertafel eine Nullzelle aufwies: 0,11 [0,01; 2,05]). Dieses Ergebnis stimmt überein mit den Daten aus kardiovaskulären Outcome-Studien mit Semaglutid (s.c. und oral), in denen bei kardiovaskulären Risikopatienten ebenfalls eine Reduktion zerebrovaskulärer Ereignisse gegenüber *Standard of Care* beobachtet wurde (siehe Modul 4E). Zerebrovaskuläre Ereignisse sind sowohl bezüglich ihrer akuten Symptome als auch aufgrund der Langzeitkomplikationen, wie der hohen Wahrscheinlichkeit einer lebenslangen Behinderung, in hohem Maße patientenrelevant. Zudem haben besonders Schlaganfälle eine außergewöhnlich große sozialmedizinische Bedeutung, da die hohe Behandlungsintensität sowohl im Akutstadium als auch der Folgekomplikationen eine enorme finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem darstellt.

Da in der Studie PIONEER 2 insgesamt nur wenige zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet wurden, ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse trotz des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Semaglutid oral und trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials des Endpunkts eingeschränkt. Da die Ergebnisse der Studie allerdings durch die Ergebnisse von

kardiovaskulären Endpunktstudien der GLP-1 Rezeptoragonisten gestützt werden, kann aus der Studie PIONEER 2 dennoch mit hinreichender Sicherheit ein Zusatznutzen von Semaglutid oral bezüglich der Vermeidung zerebrovaskulärer Ereignisse abgeleitet werden. Eine Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist hingegen aufgrund der eingeschränkten Aussagesicherheit nicht möglich. Insgesamt ergibt sich daher hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität, speziell hinsichtlich der zerebrovaskulären Morbidität, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Semaglutid oral gegenüber der zVT Empagliflozin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Zusatznutzen von Semaglutid oral in der Endpunktkategorie *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* wurde anhand des generischen Fragebogens SF-36 (Version 2) untersucht.

Die Analyse des PCS sowie der zugehörigen Dimension „Körperliche Rollenfunktion“ ergab gemessen an der Mittelwertdifferenz jeweils einen statistisch signifikanten Nachteil für Semaglutid oral gegenüber Empagliflozin. Das Konfidenzintervall des Hedges´ g liegt jedoch sowohl für den PCS als auch für die Dimension „Körperliche Rollenfunktion“ nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2]. Die klinische Relevanz des Effekts ist daher fraglich. Bei der Responder-Analyse (Anteil der Patienten mit einer Steigerung des SF-36v2-Werts um mindestens die MID) wurde für die PCS kein signifikanter Unterschied zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin festgestellt.

Die Analyse der psychischen Summenskala (MCS) sowie der zugehörigen einzelnen Dimensionen ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Aufgrund der unklaren klinischen Relevanz der beobachteten Unterschiede im PCS und der einzelnen Dimension „Körperliche Rollenfunktion“ zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin ist in der Endpunktkategorie *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* weder ein Zusatznutzen noch ein Schadenspotenzial belegt.

Sicherheit

Der Zusatznutzen von Semaglutid oral in der Endpunktkategorie *Sicherheit* wurde anhand der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (jegliche UEs, schwerwiegende UEs, UEs nach Schweregrad, Therapieabbruch aufgrund von UEs), der Betrachtung von UEs auf Ebene einzelner MedDRA SOCs und PTs sowie prädefinierter UEs von speziellem Interesse untersucht.

Gesamtraten

Die Analyse der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ergaben für drei der spezifizierten Kategorien (jegliche UEs, schwerwiegende UEs, UEs nach Schweregrad) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Therapieabbruch aufgrund von UEs war hingegen unter Semaglutid oral signifikant häufiger als unter Empagliflozin (Relatives Risiko: 2,44 [1,43; 4,15]). Auf Ebene der SOCs wurden statistisch signifikante Nachteile für Semaglutid oral gegenüber Empagliflozin hinsichtlich des Auftretens von UEs in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" beobachtet, denen statistisch signifikante Vorteile in den SOCs „Infektionen und parasitäre Erkrankungen" sowie „Erkrankungen der Nieren und Harnwege" gegenüberstanden.

Unter Semaglutid oral traten unerwünschte Ereignisse, die den Gastrointestinaltrakt betreffen, demnach häufiger auf als unter Empagliflozin. Diese Ereignisse waren auch überwiegend verantwortlich für die erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch unter Semaglutid oral. Diese Ergebnisse entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von GLP-1 Rezeptoragonisten, die insbesondere zu Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit führen können [3, 8, 57-59]. Die in der Studie PIONEER 2 beobachteten Ereignisse dieser Kategorie waren weit überwiegend mild oder moderat und wurden insbesondere zu Beginn der Behandlung beobachtet. Im späteren Studienverlauf näherte sich die Rate der gastrointestinalen UEs unter Semaglutid oral der unter Empagliflozin hingegen wieder an.

Demgegenüber traten unerwünschte Ereignisse in den SOCs „Infektionen und parasitäre Erkrankungen" und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege" unter Semaglutid oral seltener auf als unter Empagliflozin. Dies entspricht wiederum dem bekannten Nebenwirkungsprofil von SGLT-2 Inhibitoren, deren Anwendung mit einem erhöhten Risiko für Polyurie sowie Harnwegs- und Genitalinfektionen in Verbindung gebracht wird [14, 60].

Sowohl die unter Semaglutid oral vermehrt auftretenden gastrointestinalen UEs als auch die unter Empagliflozin häufigeren Infektionen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege sind insgesamt als nicht schwerwiegende Nebenwirkungen der Therapie zu betrachten. Da derartige nicht schwerwiegende Nebenwirkungen unter Semaglutid oral häufiger zum Therapieabbruch führten, die unter Empagliflozin häufiger auftretenden Nebenwirkungen jedoch ebenfalls als patientenrelevant anzusehen sind, ergibt sich hinsichtlich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse insgesamt ein **Anhaltspunkt für ein Schadenspotenzial** durch Semaglutid oral.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Die Analyse der Endpunkte „schwere Hypoglykämien" sowie „symptomatische Hypoglykämien (PG < 56 mg/dL)" ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Ergebnisse bestätigen, dass Semaglutid oral bei langfristiger und effektiver Senkung des HbA_{1c}-Wertes nicht zu einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien führt.

Auch bei der Analyse der Endpunkte „Pankreatitis", „Neoplasie" und „Akute Nierenschädigung" ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Semaglutid oral und Empagliflozin.

Ereignisse der Kategorie „Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen“ wurden hingegen unter Semaglutid oral signifikant häufiger beobachtet als unter Empagliflozin. Die Ergebnisse der Augenuntersuchung, bei der diese Ereignisse festgestellt wurden, verdeutlichen allerdings, dass die in dieser Kategorie erfassten UEs allenfalls als „nicht schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen“ gemäß AM-NutzenV eingestuft werden können. So wurden von 19 aufgetretenen Ereignissen der Kategorie „Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen“ 17 als nicht proliferative diabetische Retinopathie eingestuft, die in keinem Fall behandlungsbedürftig waren. Die 2 übrigen Ereignisse waren ein Fall von verminderter Sehschärfe, der unter Semaglutid oral auftrat, und eine klinisch relevante Netzhautblutung, die unter Empagliflozin auftrat. Die Augenuntersuchung ergab ferner, dass der Anteil der Patienten mit einem klinisch signifikanten abnormalen Befund der Funduskopie in beiden Studienarmen von Baseline bis Woche 52 der Behandlung auf einem sehr niedrigen Niveau konstant blieb. Insgesamt werden die aufgetretenen diabetischen Retinopathien und assoziierten Komplikationen daher als nicht schwerwiegende Symptome, Folgekomplikationen oder Nebenwirkungen bewertet.

Um aufgrund nicht schwerwiegender Symptome, Folgekomplikationen oder Nebenwirkungen einen geringen Zusatznutzen herzuleiten, soll das 95%-Konfidenzintervall des relativen Risikos gemäß IQWiG-Methodenpapier vollständig unterhalb von 0,90 liegen [32]. Umgekehrt gilt dann für die Herleitung eines Schadenspotenzials aus nicht schwerwiegenden Symptomen, Folgekomplikationen oder Nebenwirkungen, dass das 95%-Konfidenzintervall des relativen Risikos vollständig oberhalb des Kehrwerts von 0,90 = 1,11 liegen muss. Das relative Risiko für Ereignisse der Kategorie „Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen“ betrug in der Studie PIONEER 2 2,79 [1,02; 7,68]. Das Konfidenzintervall des Effektschätzers lag somit nicht vollständig über dem Grenzwert, der sich aus dem IQWiG-Methodenpapier ergibt. Hinsichtlich des UEs von speziellem Interesse „Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen“ ist daher weder ein Zusatznutzen noch ein Schadenspotenzial von Semaglutid oral im Vergleich zur zVT Empagliflozin belegt.

Fazit

In der Gesamtschau ergeben sich aus der einzigen für die Nutzenbewertung in Teilanwendungsgebiet B relevanten Studie PIONEER 2 Vorteile von Semaglutid oral gegenüber der zVT Empagliflozin hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c}-Wertes sowie der Reduktion des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse. Eine gemäß Hedges‘ g klinisch relevante Reduktion des HbA_{1c}-Wertes trat demnach in der Studie PIONEER 2 parallel zu einer Reduktion des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Dies entspricht den Ergebnissen, die in Studien zum kardiovaskulären Risiko unter einer Therapie mit GLP-1 Rezeptoragonisten beobachtet wurden (siehe Modul 4E).

Nachteile für Semaglutid oral ergeben sich hinsichtlich des Risikos für Nebenwirkungen der Therapie, da die für GLP-1 Rezeptoragonisten typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen insgesamt häufiger auftraten als die für SGLT-2 Inhibitoren typischen Infektionen und Erkrankungen der Harnwege. Im Vergleich von Semaglutid oral und Empagliflozin steht somit die Vermeidung von schwerwiegenden Folgekomplikationen (zerebrovaskuläre Ereignisse), die parallel mit einer Reduktion des HbA_{1c}-Wertes um -0,40 [-0,54; -0,27] Prozentpunkte auftrat, einer Steigerung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen gegenüber. Daraus ergibt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Semaglutid oral gegenüber der zVT Empagliflozin, da der Nachteil hinsichtlich des erhöhten Risikos nicht schwerwiegender Nebenwirkungen den Vorteil hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen nicht in Frage stellt.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Semaglutid oral in der Zweifachtherapie in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)	Nicht quantifizierbar (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[1], Molenberghs 2010[2]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[3]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

[1] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[2] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[3] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[1]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-110.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V Beratungsanforderung 2017-B-214 (Wirkstoff: Semaglutid).
3. Novo Nordisk A/S (2020): Rybelsus®; Fachinformation. Stand: 05/2020 [Zugriff: URL: http://www.fachinfo.de.
4. European Medicines Agency (2020): Assessment Report - Rybelsus. [Zugriff: 27.05.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. European Medicines Agency (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ozempic. [Zugriff: 27.09.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_de.pdf.

[1] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Semaglutid; Verfahrensnummer D-404. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_BAnz.pdf.
7. European Medicines Agency (2020): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Rybelsus. [Zugriff: 09.04.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_de.pdf.
8. Novo Nordisk A/S (2018): Ozempic®; Fachinformation. Stand: 03/2020 [Zugriff: URL: http://www.fachinfo.de.
9. Merck Serono GmbH (2001): Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 04/2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.
10. Ratiopharm GmbH (1983): Glib-ratiopharm® S Tabletten; Fachinformation. Stand: 07/2018 [Zugriff: 25.10.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.
11. Hexal AG (2005): Glimepirid HEXAL®; Fachinformation. Stand: 02/2018 [Zugriff: 2019]. URL: http://www.fachinfo.de.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin; Verfahrensnummer D-243. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4133/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243_TrG.pdf.
13. Pfizer Corporation Austria (1973): Glibenese 5 mg-Tabletten; Fachinformation. Stand: 07/2007 [Zugriff: 22.10.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.
14. Boehringer Ingelheim AG & Co. KG (2014): Jardiance® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 02/2019 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Dapagliflozin. [Zugriff: 23.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf.
16. European Medicines Agency (2012): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
17. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA; 94(4):451-5.
18. Bundesministerium für Gesundheit (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 23.04.2018]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf.

19. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2013): Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014 (DOI: 10.6101/AZQ/000213). [Zugriff: 19.09.2016]. URL: https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/archiv/therapie/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf.
20. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H, et al. (2019): Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel; 14(S 02):S167-S87.
21. IQWiG (2009): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht. [Zugriff: 09.05.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
22. Laakso M (2010): Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. Diabetes care; 33(2):442-9.
23. Norgaard ML, Andersen SS, Schramm TK, Folke F, Jorgensen CH, Hansen ML, et al. (2010): Changes in short- and long-term cardiovascular risk of incident diabetes and incident myocardial infarction--a nationwide study. Diabetologia; 53(8):1612-9.
24. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C (2013): Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz; 56:668-77.
25. Laakso M (2001): Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. J Intern Med; 249(3):225-35.
26. Leon BM, Maddox TM (2015): Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. World journal of diabetes; 6(13):1246-58.
27. Deutsche Diabetes Gesellschaft und Diabetes DEDD-H (2016): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2017. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2017.pdf.
28. Schmid T (2015): Costs of treating cardiovascular events in Germany: a systematic literature review. Health economics review; 5(1):27.
29. Robert Koch Institut, Statistisches Bundesamt (2008): Health in Germany. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: http://www.gbe-bund.de/pdf/gesundheitsbericht_E.pdf.
30. Statistisches Bundesamt (2018): Vollstationär behandelte Patientinnen und Patienten (einschließlich Sterbe- und Stundenfälle) in Krankenhäusern nach der ICD-10 im Jahr 2016. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/Diagnosen.html.
31. Robert Koch Institut (2014): Diabetes mellitus. Faktenblatt zu GEDA 2012: "Ergebnisse der Studie Gesundheit in Deutschland aktuell 2012" (Stand 25.10.2014). [Zugriff: 12.01.2018]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Diabetes_mellitus.pdf;jsessionid=0D572E01F95C903094A459B26F9488F5.internet051?__blob=publicationFile.
32. IQWiG (2017): Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 03.01.2018]. URL: http://iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Sacubitril/Valsartan. [Zugriff: 20.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3823/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubutril_Valsartan_D-207_TrG.pdf.

34. IQWiG (2017): Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid. [Zugriff: 28.03.2018]. URL: https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a17-09-bewertung-der-studie-leader-zu-liraglutid-rapid-report.7790.html.
35. Ellert U, Kurth BM (2004): Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung -Gesundheitsschutz; 47(11):1027-8.
36. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. (1992): Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. BMJ; 305(6846):160-4.
37. Ware JE, Jr., Sherbourne CD (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Medical care; 30(6):473-83.
38. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD (1996): A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Medical care; 34(3):220-33.
39. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey Third ed: QualityMetric Incorporated; 2011.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib. [Zugriff: 09.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4601/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_TrG.pdf.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab. [Zugriff: 09.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_TrG.pdf.
42. Kollias AN, Ulbig MW (2010): Diabetische Retinopathie. Dtsch Arztebl International; 107(5):75-84.
43. Vilsboll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simo R, et al. (2018): Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. Diabetes, obesity & metabolism; 20(4):889-97.
44. European Medicines Agency (2017): Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population - Draft. Stand: 18.05.2017 [Zugriff: 08.09.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-pharmaceutical-development-medicines-use-older-population-first-version_en.pdf.
45. IQWiG (2019): Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A18-75). IQWiG-Berichte – Nr 721
46. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg S, et al. (2019): Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. Diabetes care; 42(12):2272-81.

47. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. (2016): Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine; 375(19):1834-44.
48. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. (2019): Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The New England journal of medicine; 381(9):841-51.
49. Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4223 2015-005209-36 (EudraCT Number) U1111-1176-6006 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (PIONEER 2) - ctgov (NCT02863328). Stand des Eintrags: 11.08.2016. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02863328
50. Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4221 - A trial investigating the cardiovascular safety of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2015-003563-10). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003563-10
51. Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4223 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Empagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. - WHO ICTRP (EUCTR2015-005209-36-HU). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005209-36-HU
52. Novo Nordisk A/S (2016): 2013-000632-94 JapicCTI-142442 NN9535-3623 U1111-1139-3090 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo in Drug-naïve Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02054897). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054897
53. Novo Nordisk Pharma GmbH (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Semaglutid (Ozempic) - Modul 4E.
54. Novo Nordisk AS (2018): Studienbericht: PIONEER 2 – A 52-week randomised, open-label, active-controlled trial to investigate the efficacy and safety of oral semaglutide versus empagliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus [NN9924-4223].
55. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme Gb R (2016): Qualitätsbericht 2016: Disease-Management-Programme in Nordrhein. [Zugriff: 26.06.2018]. URL: https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp16.pdf.
56. Cohen J (1988): CHAPTER 2 - The t Test for Means. In: Cohen J: Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Academic Press; 19-74.
57. Eli Lilly Nederland B.V. (2014): Trulicity®; Fachinformation. Stand: 07/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.
58. Novo Nordisk A/S (2009): Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: 04/2019 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: http://www.fachinfo.de.
59. AstraZeneca AB (2011): Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: 08/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.
60. AstraZeneca AB (2012): Forxiga® 5 mg Filmtabletten, Forxiga® 10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 10/2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[1]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[1] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-75: Suchstrategie für RCT in Medline

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search): Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations July 31, 2020; Ovid MEDLINE(R) 1946 to July Week 4 2020; Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 31, 2020;	
Datum der Suche	03.08.2020	
Zeitsegment	1946 bis 31. Juli 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [17]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	semaglutid*.mp.	364
2	Ozempic*.mp.	7
3	Rybelsus*.mp.	3
4	sermaglutid*.mp.	0
5	UNII-53AXN4NNHX.mp.	0
6	53AXN4NNHX.mp.	0
7	910463-68-2.mp.	0
8	GTPL9724.mp.	0
9	EX-A2424.mp.	0
10	(NN-9535 or "NN 9535" or NN9535).mp.	2
11	(NN-9536 or "NN 9536" or NN9536).mp.	0
12	(NN-9931 or "NN 9931" or NN9931).mp.	0
13	("NNC 0113-0217").mp.	0
14	(NN-9924 or "NN 9924" or NN9924).mp.	0
15	(GLP-1-SNAC or "GLP-1 SNAC" or "GLP 1 SNAC" or "GLP 1-SNAC" or GLP-1SNAC or GLP1-SNAC or GLP1SNAC or "GLP1 SNAC").mp.	0
16	(OG-217SC or "OG 217SC" or OG217SC).mp.	0
17	or/1-16	365
18	randomized controlled trial.pt.	510193
19	randomized.mp.	838081
20	placebo.mp.	213388
21	or/18-20	900338
22	17 and 21	156
Zum Zeitpunkt der Suche gab es keinen *MeSH term* für Semaglutid in Medline.		

Tabelle 4-76: Suchstrategie für RCT in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	03.08.2020	
Zeitsegment	1974 to 2020 July 31	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [17]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	semaglutid*.mp.	1190
2	exp semaglutide/	1125
3	ozempic*.mp.	34
4	rybelsus*.mp.	7
5	sermaglutid*.mp.	0
6	UNII-53AXN4NNHX.mp.	0
7	53AXN4NNHX.mp.	0
8	910463-68-2.mp.	0
9	GTPL9724.mp.	0
10	EX-A2424.mp.	0
11	(NN-9535 or "NN 9535" or NN9535).mp.	14
12	(NN-9536 or "NN 9536" or NN9536).mp.	1
13	(NN-9931 or "NN 9931" or NN9931).mp.	0
14	("NNC 0113-0217").mp.	0
15	(NN-9924 or "NN 9924" or NN9924).mp.	10
16	(GLP-1-SNAC or "GLP-1 SNAC" or "GLP 1 SNAC" or "GLP 1-SNAC" or GLP-1SNAC or GLP1-SNAC or GLP1SNAC or "GLP1 SNAC").mp.	0
17	(OG-217SC or "OG 217SC" or OG217SC).mp.	2
18	or/1-17	1202
19	random*.tw.	1560175
20	placebo*.mp.	457277
21	double-blind*.tw.	211373
22	or/19-21	1815634
23	18 and 22	558

Tabelle 4-77: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	03.08.2020	
Zeitsegment	ohne zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	limitiert auf trials (Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central))	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	semaglutid*	377
2	Ozempic*	10
3	Rybelsus*	0
4	sermaglutid*	0
5	UNII-53AXN4NNHX	0
6	53AXN4NNHX	0
7	910463-68-2	42
8	GTPL9724	0
9	EX-A2424	0
10	NN-9535 or “NN 9535” or NN9535	7
11	NN-9536 or “NN 9536” or NN9536	0
12	NN-9931 or “NN 9931” or NN9931	0
13	"NNC 0113-0217"	3
14	"NN-9924" or "NN 9924" or "NN9924"	3
15	GLP-1-SNAC or "GLP-1 SNAC" or "GLP 1 SNAC" or "GLP 1-SNAC" or GLP-1SNAC or GLP1-SNAC or GLP1SNAC or "GLP1 SNAC"	0
16	OG-217SC or "OG 217SC" or OG217SC	0
17	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	385 [all] 380 [trials]
Zum Zeitpunkt der Suche gab es keinen *MeSH term* für Semaglutid.		

Die bibliographische Literaturrecherche für direkt vergleichende Studien am 03. August 2020 hat insgesamt 1.094 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 331 Treffer als Dubletten identifiziert. 759 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Die verbleibenden 4 Publikation wurde im Volltext gesichtet.

Die im Volltext gesichteten Publikationen [47, 48] entsprechen den Studien NN9535-3744 (SUSTAIN 6) und NN9924-4221 (PIONEER 6) des pharmazeutischen Unternehmers und wurden nicht eingeschlossen.

Die im Volltext gesichtete Publikation [46], die einmal in den Cochrane Libraries und einmal in der Datenbank EMBASE gefunden wurde, entspricht der Studie PIONEER 2 und wurde eingeschlossen.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-78: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.08.2020
Suchstrategie	semaglutid OR semaglutide OR ozempic OR rybelsus OR sermaglutide OR sermaglutid OR NN-9535 OR “NN 9535” OR NN9535 OR NN-9536 OR “NN 9536” OR NN9536 OR NN-9931 OR “NN 9931” OR NN9931 OR “NNC 0113-0217” OR NN-9924 OR "NN 9924" OR NN9924 OR UNII-53AXN4NNHX OR 53AXN4NNHX OR GTPL9724 OR EX-A2424 OR 910463-68-2 OR GLP-1-SNAC OR "GLP-1 SNAC" OR "GLP 1 SNAC" OR "GLP 1-SNAC" OR GLP-1SNAC OR GLP1-SNAC OR GLP1SNAC OR "GLP1 SNAC" OR OG-217SC OR "OG 217SC" OR OG217SC
Treffer	142
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.08.2020
Suchstrategie	semaglutid OR semaglutide OR ozempic OR rybelsus OR sermaglutide OR sermaglutid OR NN-9535 OR “NN 9535” OR NN9535 OR NN-9536 OR “NN 9536” OR NN9536 OR NN-9931 OR “NN 9931” OR NN9931 OR “NNC 0113-0217” OR NN-9924 OR "NN 9924" OR NN9924 OR UNII-53AXN4NNHX OR 53AXN4NNHX OR GTPL9724 OR EX-A2424 OR 910463-68-2 OR GLP-1-SNAC OR "GLP-1 SNAC" OR "GLP 1 SNAC" OR "GLP 1-SNAC" OR GLP-

	1SNAC OR GLP1-SNAC OR GLP1SNAC OR "GLP1 SNAC" OR OG-217SC OR "OG 217SC" OR OG217SC
Treffer	110
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05.08.2020
Suchstrategie	semaglutid* OR ozempic OR rybelsus OR sermaglutid* OR NN-9535 OR NN 9535 OR NN9535 OR NN-9536 OR NN 9536 OR NN9536 OR NN-9931 OR NN 9931 OR NN9931 OR NNC 0113-0217 OR NN-9924 OR NN 9924 OR NN9924 OR UNII-53AXN4NNHX OR 53AXN4NNHX OR GTPL9724 OR EX-A2424 OR 910463-68-2 OR GLP-1-SNAC OR GLP-1 SNAC OR GLP 1 SNAC OR GLP 1-SNAC OR GLP-1SNAC OR GLP1-SNAC OR GLP1SNAC OR GLP1 SNAC OR OG-217SC OR OG 217SC OR OG217SC
Treffer	419 [222 trials]

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 142 Treffer. Darunter war eine relevante Studie (PIONEER 2).

Die Suche im EU-CTR ergab 110 Treffer. Darunter war eine relevante Studie (PIONEER 2).

Die Suche im ICTRP Search Portal ergab 419 Treffer, die 222 Studien entsprachen. Darunter waren zwei relevante Treffer (beides Einträge für die Studie PIONEER 2).

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-79: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
1	NN9535-3744 (SUSTAIN 6)	Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. (2016): Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine; 375(19):1834-44.	**Ausschlusskriterium A1 (Patienten-population):** Einschlusskriterium E1 nur teilweise erfüllt. Aufgrund ihrer speziellen Patientenpopulation (Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko) wird die Studie in Modul 4E ausführlich dargestellt.
2	NN9924-4221 (PIONEER 6)	Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;381(9):841-851. doi:10.1056/NEJMoa1901118	**Ausschlusskriterium A1 (Patienten-population):** Einschlusskriterium E1 nur teilweise erfüllt. Aufgrund ihrer speziellen Patientenpopulation (Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko) wird die Studie in Modul 4E ausführlich dargestellt.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-80: Liste der ausgeschlossenen Studien

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT04469855	Novo Nordisk A/S (2020): NN9535-4347 U1111-1187-9072 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Post-Marketing Surveillance (Special Use-results Surveillance) on Long-term Use With OzempicÂ®. A Multi-centre, Open-label, Non-interventional Post-marketing Study to Investigate the Long-term Safety and Effectiveness of OzempicÂ® (Semaglutide) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Under Normal Clinical Practice Condition - ClinicalTrials.gov (NCT04469855). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04469855	A5 (keine RCT)
2	NCT04228354	Novo Nordisk A/S (2020): NN9536-4649 U1111-1241-6257 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2019-004020-37 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide Drug Product Concentrations 0.68 mg/mL and 1.0 mg/mL - ClinicalTrials.gov (NCT04228354). Stand des Eintrags: 11.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04228354	A6 (Dauer)
3	NCT04238962	Novo Nordisk A/S (2020): NN9535-4601 U1111-1239-1473 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2019-003477-25 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EMA)) - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between the Semaglutide D Formulation for the DV3396 Pen-Injector and the Formulation for the PDS290 Pen-Injector Following Subcutaneous Administration of 2 mg Semaglutide - ClinicalTrials.gov (NCT04238962). Stand des Eintrags: 28.04.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04238962	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
4	NCT04261933	Novo Nordisk A/S (2020): NN9535-4617 U1111-1241-6291 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Multi-centre, Prospective, Noninterventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT04261933). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04261933	A5 (keine RCT)
5	NCT04187300	Novo Nordisk A/S (2019): NN9536-4590 U1111-1236-7697 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2019-002909-21 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide Formulation D With the DV3396 Pen-injector and Formulation B With the PDS290 Pen-injector in Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT04187300). Stand des Eintrags: 04.05.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04187300	A1 (Population)
6	NCT04251156	Novo Nordisk A/S (2020): NN9536-4379 U1111-1212-2189 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly on Weight Management in Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT04251156). Stand des Eintrags: 23.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04251156	A1 (Population)
7	NCT04152915	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4588 U1111-1235-3506 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2019-002588-92 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide D Formulations for the DV3396 Pen-Injector and the Formulation for the PDS290 Semaglutide Pen-Injector - ClinicalTrials.gov (NCT04152915). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04152915	A5 (keine RCT)
8	NCT04094415	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4549 U1111-1233-2023 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - SURE ITALY: A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT04094415). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04094415	A5 (keine RCT)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
9	NCT04067999	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4368 U1111-1217-3546 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - SURE SPAIN: A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT04067999). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04067999	A5 (keine RCT)
10	NCT04447859	Tel-Aviv Sourasky Medical Center (2020): 0631-19 - A Randomized Controlled Open Label Pilot Study Examining the Safety of a 16 Week Flexible Titration Regimen vs. Label-recommended 8-week Semaglutide Titration Regimen - ClinicalTrials.gov (NCT04447859). Stand des Eintrags: 25.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04447859	A6 (Dauer)
11	NCT04451837	Region Skane (2020): DIAB1 - Semaglutide and Dapagliflozin in Diabetic Patients With Different Pathophysiology - ClinicalTrials.gov (NCT04451837). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04451837	A7 (Publikationstyp)
12	NCT04083820	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4495 U1111-1222-5620 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Multi-centre, Prospective, Noninterventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT04083820). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04083820	A5 (keine RCT)
13	NCT04109508	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4564 U1111-1233-0878 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2019-002010-40 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Comparative Bioavailability Trial of Steady State Semaglutide Exposure With the Current Formulation (Semaglutide) and a New Formulation (Semaglutide C) of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT04109508). Stand des Eintrags: 09.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04109508	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
14	NCT04097600	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4486 U1111-1226-6257 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2019-000279-17 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Comparative Bioavailability Trial of Steady State Semaglutide Exposure With the Current Formulation (Semaglutide) and a New Formulation (Semaglutide D) of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT04097600). Stand des Eintrags: 09.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04097600	A1 (Population)
15	NCT04175665	LMC Diabetes & Endocrinology Ltd. (2019): SPARE - Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes: Real-world Analysis in the Canadian LMC Diabetes Registry: The SPARE Study - ClinicalTrials.gov (NCT04175665). Stand des Eintrags: 21.02.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04175665	A5 (keine RCT)
16	NCT04287179	Novo Nordisk A/S (2020): NN9535-4650 U1111-1242-5426 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2019-004234-42 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Effect and Safety of Two Different Dose-escalation Regimens for Once-weekly Semaglutide s.c. in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Previously Treated With GLP-1 RAs - ClinicalTrials.gov (NCT04287179). Stand des Eintrags: 07.04.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04287179	A6 (Dauer)
17	NCT03989232	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4506 U1111-1224-5162 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-004529-96 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Efficacy and Safety of Semaglutide 2.0 mg s.c. Once-weekly Compared to Semaglutide 1.0 mg s.c. Once-weekly in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03989232). Stand des Eintrags: 28.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03989232	A2 (Intervention)
18	NCT04012255	Novo Nordisk A/S (2019): NN9536-4475 U1111-1221-9644 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-003923-13 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide Formulations With the DV3396 Pen-injector and With the PDS290 Pen-injector in Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT04012255). Stand des Eintrags: 23.10.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04012255	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
19	NCT04263415	University Medical Centre Ljubljana (2020): sema in PCOS - The Effects of Semaglutide on Modulation of Taste Sensitivity, Tongue Tissue Transcriptome, Gastric Emptying and Central Neural Responses in Women With PCOS and Obesity: a Randomized, Single-blind, Placebo-controlled Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT04263415). Stand des Eintrags: 10.02.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04263415	A1 (Population)
20	NCT04016974	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4303 U1111-1186-6753 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Multiple-dose, Single-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Healthy Chinese Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT04016974). Stand des Eintrags: 09.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04016974	A1 (Population)
21	NCT03929679	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4496 U1111-1222-5565 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Multi-centre, Prospective, Noninterventional Study Investigating the Effectiveness of Onceweekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03929679). Stand des Eintrags: 20.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03929679	A5 (keine RCT)
22	NCT03987451	Novo Nordisk A/S (2019): NN9931-4492 U1111-1224-4062 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-004484-31 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Investigation of Efficacy and Safety of Semaglutide s.c. Once-weekly Versus Placebo in Subjects With Non-alcoholic Steatohepatitis and Compensated Liver Cirrhosis - ClinicalTrials.gov (NCT03987451). Stand des Eintrags: 11.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03987451	A1 (Population)
23	NCT03876015	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4366 U1111-1199-9050 (Other Identifier: World Health Organisation (WHO)) - A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03876015). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03876015	A5 (keine RCT)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
24	NCT04189848	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4648 2019-83003844-57 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1241-0348 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Trial to Complare the Injection Site Pain Experience of Semaglutide 0.25 mg and Dulaglutide 0.75 mg Administered sc - ClinicalTrials.gov (NCT04189848). Stand des Eintrags: 03.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04189848	A6 (Dauer)
25	NCT03789578	Novo Nordisk A/S (2018): NN1535-4359 U1111-1204-8233 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-004538-27 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial to Investigate Single Dose Pharmacokinetics of NNC0148-0287sema in a Fixed Ratio Compared With Insulin 287 and Semaglutide Given Separately in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03789578). Stand des Eintrags: 23.10.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03789578	A6 (Dauer)
26	NCT04032197	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4430 U1111-1215-4058 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-002289-38 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Atherosclerosis in Patients With Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT04032197). Stand des Eintrags: 28.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04032197	A7 (Publikationstyp)
27	NCT03842202	Novo Nordisk A/S (2019): NN9536-4455 U1111-1215-9915 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-002497-42 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Effect of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly on Gastric Emptying in Subjects With Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03842202). Stand des Eintrags: 07.11.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03842202	A1 (Population)
28	NCT03811561	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4352 U1111-1201-6256 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003619-20 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Long-term Effects of Semaglutide on Diabetic Retinopathy in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03811561). Stand des Eintrags: 28.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03811561	A7 (Publikationstyp)
29	NCT04102189	Novo Nordisk A/S (2019): NN9536-4451 U1111-1215-7560 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-002431-18 (EudraCT Number) - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once Weekly on Weight Management in Adolescents With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT04102189). Stand des Eintrags: 30.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04102189	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
30	NCT04216589	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2019): ACTG A5371 38453 (Registry Identifier: DAIDS-ES Registry Number) - A Single-Arm, Open-Label, Pilot Study of Semaglutide for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), a Metabolic Syndrome With Insulin Resistance, Increased Hepatic Lipids, and Increased Cardiovascular Disease Risk (The SLIM LIVER Study) - ClinicalTrials.gov (NCT04216589). Stand des Eintrags: 07.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04216589	A1 (Population)
31	NCT03648281	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4367 U1111-1204-5181 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - SURE DENMARK/SWEDEN: A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03648281). Stand des Eintrags: 09.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03648281	A5 (keine RCT)
32	NCT03631186	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4443 U1111-1207-6039 (Other Identifier: World Health Organisation (WHO)) - SURE SWITZERLAND: A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03631186). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03631186	A5 (keine RCT)
33	NCT04174755	University College Dublin (2019): SWIFT Study - Semaglutide's Efficacy in Achieving Weight Loss for Those With HIV - ClinicalTrials.gov (NCT04174755). Stand des Eintrags: 25.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04174755	A1 (Population)
34	NCT04466345	University Health Network, Toronto (2020): 19-6283 - Adjunctive Semaglutide for the Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study - ClinicalTrials.gov (NCT04466345). Stand des Eintrags: 10.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04466345	A1 (Population)
35	NCT03811574	Novo Nordisk A/S (2019): NN9536-4382 U1111-1201-1629 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Effect and Safety of Semaglutide Once-weekly in East Asian Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03811574). Stand des Eintrags: 24.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03811574	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
36	NCT03819153	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4321 U1111-1217-6259 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-002878-50 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) JapicCTI-194843 (Registry Identifier: JAPIC (Japan)) - Effect of Semaglutide Versus Placebo on the Progression of Renal Impairment in Subjects With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03819153). Stand des Eintrags: 28.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03819153	A7 (Publikationstyp)
37	NCT03693430	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4378 2017-003726-32 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1202-1740 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Two-year Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly in Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03693430). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03693430	A1 (Population)
38	NCT03638778	Novo Nordisk A/S (2018): NN9924-4427 U1111-1206-6210 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-005023-24 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial Comparing Exposure of Semaglutide When Dosing New Formulations of Oral Semaglutide to Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03638778). Stand des Eintrags: 14.11.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03638778	A1 (Population)
39	NCT03611582	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4375 U1111-1200-8199 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly as Adjunct to Intensive Behavioural Therapy in Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03611582). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03611582	A1 (Population)
40	NCT03611322	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4429 U1111-1206-9372 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-005127-25 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial to Compare Pharmacokinetic Properties of Semaglutide Following Subcutaneous Administration of Semaglutide 1 mg by the DV3372 Device and by the PDS290 Semaglutide Pen-injector - ClinicalTrials.gov (NCT03611322). Stand des Eintrags: 09.01.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03611322	A6 (Dauer)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
41	NCT03548935	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4373 U1111-1200-8053 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003436-36 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly in Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03548935). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03548935	A1 (Population)
42	NCT03457012	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4428 U1111-1205-5853 (Other Identifier: World Health Organisation (WHO)) - SURE CANADA: A Multi-centre, Prospective, Noninterventional Study Investigating the Effectiveness of Once Weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03457012). Stand des Eintrags: 30.01.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03457012	A5 (keine RCT)
43	NCT03548987	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4376 U1111-1201-0898 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003473-34 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly in Subjects With Overweight or Obesity Who Have Reached Target Dose During run-in Period - ClinicalTrials.gov (NCT03548987). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03548987	A1 (Population)
44	NCT03596450	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4416 U1111-1207-6474 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Long Term Comparative Effectiveness of Once Weekly Semaglutide Versus Standard of Care in a Real World Adult US Population With Type 2 Diabetes - a Randomized Pragmatic Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03596450). Stand des Eintrags: 10.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03596450	A5 (keine RCT)
45	NCT04017832	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4309 U1111-1188-1256 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-002589-38 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - China Multi-regional Clinical Trial: Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Metformin - ClinicalTrials.gov (NCT04017832). Stand des Eintrags: 14.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04017832	A7 (Publikationstyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
46	NCT03598621	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4387 U1111-1200-8075 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003437-29 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide Formulations for the DV3372 Device and the Formulation for the PDS290 Semaglutide Pen-injector - ClinicalTrials.gov (NCT03598621). Stand des Eintrags: 09.01.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03598621	A6 (Dauer)
47	NCT03288740	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-3686 U1111-1149-6572 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Single-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Trial to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Semaglutide in Healthy Chinese Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03288740). Stand des Eintrags: 31.07.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03288740	A1 (Population)
48	NCT03689374	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4386 U1111-1200-0164 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003219-20 (Registry Identifier: EudraCT) - Effect of Semaglutide Once-weekly Versus Insulin Aspart Three Times Daily, Both as Add on to Metformin and Optimised Insulin Glargine (U100) in Subjects With Type 2 Diabetes A 52-week, Multi-centre, Multinational, Open-label, Active-controlled, Two Armed, Parallel-group, Randomised Trial in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03689374). Stand des Eintrags: 28.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03689374	A7 (Publikationstyp)
49	NCT03552757	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4374 U1111-1200-8148 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003414-10 (Other Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly in Subjects With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03552757). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03552757	A2 (Intervention)
50	NCT03574597	Novo Nordisk A/S (2018): EX9536-4388 2017-003380-35 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1200-5564 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - SELECT - Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03574597). Stand des Eintrags: 21.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03574597	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
51	NCT04019197	Case Western Reserve University (2019): STUDY20190121 R01DK121619 (U.S. NIH Grant/Contract) - Effects of GLP-l Receptor Agonists on Cardiometabolic Alterations in HIV-associated Lipohypertrophy - ClinicalTrials.gov (NCT04019197). Stand des Eintrags: 15.07.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04019197	A1 (Population)
52	NCT04109547	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4338 U1111-1188-1173 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-002590-22 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - China Multi-regional Clinical Trial: Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Diet and Exercise Only - ClinicalTrials.gov (NCT04109547). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04109547	A7 (Publikationstyp)
53	NCT04074161	Novo Nordisk A/S (2019): NN9536-4576 U1111-1233-0977 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Effect and Safety of Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Once Weekly Compared to Liraglutide 3.0 mg Once Daily on Weight Management in Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT04074161). Stand des Eintrags: 12.05.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04074161	A1 (Population)
54	NCT03357380	Novo Nordisk A/S (2017): NN9931-4381 2017-001193-42 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1194-3900 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Trial Investigating the Effect of Subcutaneous Semaglutide on Liver Fibrosis Assessed by Magnetic Resonance Elastography in Subjects With Non-alcoholic Fatty Liver Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03357380). Stand des Eintrags: 31.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03357380	A1 (Population)
55	NCT03985384	Lundquist Institute for Biomedical Innovation at Harbor-UCLA Medical Center (2019): 22174-01 - Effect of Semaglutide on Coronary Atherosclerosis Plaque Progression in Type 2 Diabetics - ClinicalTrials.gov (NCT03985384). Stand des Eintrags: 09.04.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03985384	A7 (Publikationstyp)
56	NCT02877355	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4267 2015-004534-10 (EudraCT Number) U1111-1175-5246 (Other Identifier: WHO) - Investigation of the Effect of Upper Gastrointestinal Disease on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02877355). Stand des Eintrags: 29.04.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02877355	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
57	NCT03724981	Eli Lilly and Company (2018): 17155 H9X-MC-B021 (Other Identifier: Eli Lilly and Company) - Crossover Study Comparing the Dulaglutide (Trulicity) Pen and the Semaglutide (Ozempic) Pen - ClinicalTrials.gov (NCT03724981). Stand des Eintrags: 24.04.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03724981	A6 (Dauer)
58	NCT03144271	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-1820 2007-000303-15 (EudraCT Number) U1111-1193-6996 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Escalation Trial of Single Subcutaneous Doses of NNC 0113-0217 to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03144271). Stand des Eintrags: 08.05.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03144271	A1 (Population)
59	NCT03914326	Novo Nordisk A/S (2019): EX9924-4473 2018-003141-42 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1218-5368 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Semaglutide Cardiovascular Outcomes Trial in Patients With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03914326). Stand des Eintrags: 21.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03914326	A1 (Population)
60	NCT03191396	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4339 2016-004965-22 (Registry Identifier: EudraCT) U1111-1190-5868 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Efficacy and Safety of Semaglutide 1.0 mg Once-weekly Versus Liraglutide 1.2 mg Once-daily as add-on to 1-3 Oral Anti-diabetic Drugs (OADs) in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03191396). Stand des Eintrags: 15.10.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03191396	A3 (Komparator)
61	NCT03086330	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4269 2016-000904-27 (EudraCT Number) U1111-1180-1213 (Other Identifier: WHO (World Health Organization)) JapicCTI-173542 (Registry Identifier: JAPIC) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to SGLT-2i in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. A 30-week Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03086330). Stand des Eintrags: 20.08.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03086330	A3 (Komparator)
62	NCT03574584	Novo Nordisk A/S (2018): NN9747-4261 U1111-1191-5147 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - An Ascending Dose Trial Investigating Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Weekly Doses of NNC0165-1562 and Semaglutide in Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03574584). Stand des Eintrags: 23.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03574584	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
63	NCT03600480	Novo Nordisk A/S (2018): NN9838-4395 U1111-1203-6796 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Investigation of Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Dosing of NNC0174-0833 in Combination With Semaglutide in Subjects Being Overweight or With Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03600480). Stand des Eintrags: 23.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03600480	A1 (Population)
64	NCT02920385	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4279 2015-005558-36 (EudraCT Number) U1111-1177-2807 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Levothyroxine and the Influence of Co-administered Tablets on the Pharmacokinetics of Semaglutide Administered Orally in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02920385). Stand des Eintrags: 14.12.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02920385	A1 (Population)
65	NCT04259801	Novo Nordisk A/S (2020): NN9389-4536 2019-002857-44 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1236-4114 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Investigation of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single and Multiple Doses of NNC0480-0389 in Combination With Semaglutide s.c. - ClinicalTrials.gov (NCT04259801). Stand des Eintrags: 15.04.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04259801	A6 (Dauer)
66	NCT03136484	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4270 2016-000989-35 (EudraCT Number) U1111-1180-3651 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Canagliflozin as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03136484). Stand des Eintrags: 21.01.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03136484	A3 (Komparator)
67	NCT02863328	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4223 2015-005209-36 (EudraCT Number) U1111-1176-6006 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT02863328). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02863328	Kein Ausschlussgrund (Studie eingeschlossen)
68	NCT02827708	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4234 2015-005326-19 (EudraCT Number) U1111-1176-9230 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment - ClinicalTrials.gov (NCT02827708). Stand des Eintrags: 17.02.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02827708	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
69	NCT02557620	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4215 2014-005171-84 (EudraCT Number) U1111-1164-2741 (Other Identifier: WHO) - A Randomised, Double-blind, Placebo Controlled, Double Dummy, Single-centre Trial in Healthy Subjects Comparing the Steady-state Exposure of Semaglutide Administered Subcutaneously Once Daily to Semaglutide Administered Subcutaneously Once Weekly - ClinicalTrials.gov (NCT02557620). Stand des Eintrags: 04.01.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02557620	A1 (Population)
70	NCT02906930	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4233 2015-005622-19 (EudraCT Number) U1111-1177-5112 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-163384 (Other Identifier: JapicCTI) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Diet and Exercise Only. - ClinicalTrials.gov (NCT02906930). Stand des Eintrags: 17.02.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02906930	A3 (Komparator)
71	NCT02863419	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4224 2015-005210-30 (EudraCT Number) U1111-1176-6029 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Liraglutide and Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT02863419). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02863419	A3 (Komparator)
72	NCT04061200	Steno Diabetes Center Copenhagen (2019): 2019-003175-19 - Renal Effects of Treatment With Empagliflozin Alone or in Combination With Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria - A Double Blinded, Randomised, Placebo Controlled, Parallel, Single Center Study - ClinicalTrials.gov (NCT04061200). Stand des Eintrags: 19.08.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04061200	A7 (Publikationstyp)
73	NCT03021187	Novo Nordisk A/S (2017): NN9924-4280 2016-000988-16 (EudraCT Number) U1111-1180-3637 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) JapicCTI-173508 (Other Identifier: JAPIC) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Insulin. A 52-week, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial (PIONEER 8 - Insulin add-on) - ClinicalTrials.gov (NCT03021187). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03021187	A3 (Komparator)
74	NCT03884075	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (2019): 190072 19-DK-0072 - Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, the Hepatic Response to Oral Glucose, and the Effect of Semaglutide (NAFLD HEROES) - ClinicalTrials.gov (NCT03884075). Stand des Eintrags: 03.01.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03884075	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
75	NCT02970942	Novo Nordisk A/S (2016): NN9931-4296 2016-000685-39 (EudraCT Number) U1111-1179-7464 (Other Identifier: WHO) - This Trial is Conducted Globally. The Aim of This Trial is to Investigate Efficacy and Safety of Three Dose Levels of Subcutaneous Semaglutide Once Daily Versus Placebo in Subjects With Non-alcoholic Steatohepatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02970942). Stand des Eintrags: 16.04.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02970942	A1 (Population)
76	NCT02249871	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4141 2013-005513-12 (EudraCT Number) U1111-1151-5077 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Influence of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02249871). Stand des Eintrags: 13.08.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02249871	A1 (Population)
77	NCT02231684	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3687 2013-004566-34 (EudraCT Number) U1111-1149-3980 (Other Identifier: WHO) - A Randomised, Single Centre, Two Period, Incomplete Cross Over Trial in Healthy Subjects Investigating the Pharmacokinetics of Subcutaneous Injections With 1 mg/mL, 3 mg/mL, and 10 mg/mL Semaglutide Strengths and the Absolute Bioavailability of Semaglutide - ClinicalTrials.gov (NCT02231684). Stand des Eintrags: 26.01.2015. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02231684	A1 (Population)
78	NCT03015220	Novo Nordisk A/S (2017): NN9924-4282 U1111-1181-4133 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-173485 (Other Identifier: Japic) - Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide Both in Combination With One OAD in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03015220). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03015220	A1 (Population)
79	NCT02210871	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3651 U1111-1149-3924 (Other Identifier: WHO) 2009-011673-33 (EudraCT Number) - A Multi-centre, Open-label, Parallel-group Trial Investigating the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability After a Single Subcutaneous Injection of Semaglutide in Subjects With Mild, Moderate or Severe Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function - ClinicalTrials.gov (NCT02210871). Stand des Eintrags: 21.12.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02210871	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
80	NCT03018028	Novo Nordisk A/S (2017): NN9924-4281 U1111-1181-4048 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-173489 (Other Identifier: JAPIC) - Dose-response, Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Placebo and Versus Liraglutide, All as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03018028). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03018028	A2 (Intervention)
81	NCT02161588	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4140 U1111-1148-4141 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142572 (Other Identifier: JAPIC) - A Multiple Dose, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02161588). Stand des Eintrags: 03.12.2014. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02161588	A1 (Population)
82	NCT02849080	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4257 2015-005593-38 (EudraCT Number) U1111-1177-5103 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT02849080). Stand des Eintrags: 07.04.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02849080	A3 (Komparator)
83	NCT02016911	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-4082 2013-000550-21 (EudraCT Number) U1111-1139-1272 (Other Identifier: WHO) - Investigation of Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide (NNC0113-0217) in Subjects With Mild, Moderate and Severe Degrees of Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function - ClinicalTrials.gov (NCT02016911). Stand des Eintrags: 15.05.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02016911	A1 (Population)
84	NCT03707990	Novo Nordisk A/S (2018): NN9775-4398 U1111-1212-3615 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A First Human Dose Trial Investigating Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Doses of NNC0165-1875 as Monotherapy and in Combination With Semaglutide in Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03707990). Stand des Eintrags: 06.09.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03707990	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
85	NCT02146079	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3634 U1111-1147-6660 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142550 (Registry Identifier: JAPIC) - A Single-centre, Parallel-group, Randomised, Double-blind, Placebocontrolled, Multiple-dose Trial to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and the Safety and Tolerability of Semaglutide in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02146079). Stand des Eintrags: 18.04.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02146079	A1 (Population)
86	NCT04143945	Novo Nordisk A/S (2019): INS-4603 2019-003654-83 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EMA)) U1111-1239-7955 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Trial to Compare the Injection Site Pain Experience of 0.25 mg Semaglutide B and Semaglutide D Administered sc - ClinicalTrials.gov (NCT04143945). Stand des Eintrags: 06.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04143945	A6 (Dauer)
87	NCT02692716	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4221 2015-003563-10 (EudraCT Number) U1111-1173-0750 (Other Identifier: WHO) NL56580.091.16 (Other Identifier: CCMO) - A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02692716). Stand des Eintrags: 27.02.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02692716	A1 (Population)
88	NCT03061214	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4114 U1111-1149-0432 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) CTR20161003 (Registry Identifier: China Drug Trials (China)) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. A 30-week Randomised, Double-blind, Double-dummy, Active-controlled, Parallel-group, Multi-centre and Multi-national Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03061214). Stand des Eintrags: 09.04.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03061214	A3 (Komparator)
89	NCT02060266	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3789 2013-001769-18 (EudraCT Number) U1111-1142-0810 (Other Identifier: WHO) - A Single Centre, Open Label Trial Investigating the Absorption, Metabolism and Excretion After a Single Subcutaneous Dose of [3H]-Semaglutide in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02060266). Stand des Eintrags: 28.03.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02060266	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
90	NCT02773381	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4248 2015-003998-14 (EudraCT Number) U1111-1174-1070 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo on Postprandial Glucose and Triglyceride Metabolism, Energy Intake, Appetite Sensations and Gastric Emptying in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02773381). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02773381	A6 (Dauer)
91	NCT02172313	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4154 2013-004707-39 (EudraCT Number) U1111-1149-8127 (Other Identifier: WHO) - Effect of Food on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02172313). Stand des Eintrags: 21.10.2014. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02172313	A1 (Population)
92	NCT04007107	Novo Nordisk A/S (2019): INS-4582 2019-002284-10 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1233-9590 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Trial to Compare the Injection Site Pain Experience of 0.25 mg Semaglutide sc Administered by 2 Different Products - ClinicalTrials.gov (NCT04007107). Stand des Eintrags: 09.09.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04007107	A6 (Dauer)
93	NCT02014259	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-4079 2013-000682-36 (EudraCT Number) U1111-1139-4281 (Other Identifier: WHO) - Investigation of Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Various Degrees of Impaired Renal Function Compared to Subjects With Normal Renal Function - ClinicalTrials.gov (NCT02014259). Stand des Eintrags: 19.04.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02014259	A1 (Population)
94	NCT02607865	Novo Nordisk A/S (2015): NN9924-4222 2015-001351-71 (EudraCT Number) U1111-1168-4339 (Other Identifier: WHO) JAPIC (Other Identifier: JapicCTI-163174) - Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02607865). Stand des Eintrags: 27.02.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02607865	A3 (Komparator)
95	NCT03010475	Novo Nordisk A/S (2017): NN9924-4250 2015-003908-23 (EudraCT Number) U1111-1173-8618 (Other Identifier: UTN) - A Trial Investigating the Effect of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Furosemide and Rosuvastatin in Healthy Subjects. - ClinicalTrials.gov (NCT03010475). Stand des Eintrags: 20.12.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03010475	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
96	NCT02648204	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4216 2014-005375-91 (EudraCT Number) U1111-1164-8495 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Dulaglutide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02648204). Stand des Eintrags: 15.10.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02648204	A3 (Komparator)
97	NCT03466567	Novo Nordisk A/S (2018): NN9924-4394 U1111-1197-9088 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-002498-21 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial Investigating the Effect of Probenecid and Ciclosporin on the Pharmacokinetics of SNAC in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03466567). Stand des Eintrags: 19.06.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03466567	A1 (Population)
98	NCT02254291	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-4092 U1111-1140-5334 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142663 (Registry Identifier: JAPIC) - Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly Versus Sitagliptin Once Daily, Both as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02254291). Stand des Eintrags: 13.09.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02254291	A2 (Intervention)
99	NCT03919929	University of Colorado, Denver (2019): 19-0636 1R01DK120612-01A1 (U.S. NIH Grant/Contract) - Treating PCOS With Semaglutide vs Active Lifestyle Intervention - ClinicalTrials.gov (NCT03919929). Stand des Eintrags: 06.05.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03919929	A1 (Population)
100	NCT02207374	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-4091 U1111-1140-3081 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142640 (Registry Identifier: JAPIC) - Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly in Monotherapy or in Combination With One OAD in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Insufficiently Controlled on Diet/Exercise Therapy or OAD Monotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT02207374). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02207374	A3 (Komparator)
101	NCT02147431	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3684 2013-002751-15 (EudraCT Number) U1111-1144-7019 (Other Identifier: WHO) - A Randomised, Single-centre, Double-blind, Cross-over Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Hypoglycaemic Counter-regulation Compared to Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02147431). Stand des Eintrags: 13.08.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02147431	A6 (Dauer)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
102	NCT01619345	Novo Nordisk A/S (2012): NN9924-3957 2011-004162-14 (EudraCT Number) U1111-1123-7450 (Other Identifier: WHO) - Pharmacoscintigraphic Investigation NN9924 in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01619345). Stand des Eintrags: 23.02.2015. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01619345	A1 (Population)
103	NCT02070510	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4065 2013-001087-39 (EudraCT Number) U1111-1140-3741 (Other Identifier: WHO) - An Open-label, Single Arm, Sequential, Single Centre Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide (NNC0113-0217) on Pharmacokinetics of Lisinopril and Warfarin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02070510). Stand des Eintrags: 17.02.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02070510	A1 (Population)
104	NCT02243098	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3818 2013-001288-22 (EudraCT Number) U1111-1140-8551 (Other Identifier: WHO) - An Open-label, One-sequence Cross Over, Single Centre Trial, Investigating the Influence of Semaglutide on the Pharmacokinetics of Single Doses of Atorvastatin and Digoxin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02243098). Stand des Eintrags: 04.04.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02243098	A1 (Population)
105	NCT02249910	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4145 2013-004820-12 (EudraCT Number) U1111-1150-0801 (Other Identifier: WHO) - An Open-label, Single Arm, Sequential, Single Centre Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on Pharmacokinetics of Metformin and Digoxin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02249910). Stand des Eintrags: 17.02.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02249910	A1 (Population)
106	NCT02128932	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3625 2013-004392-12 (EudraCT Number) U1111-1146-0211 (Other Identifier: WHO) NL47781.018.14 (Registry Identifier: National Registry in The Netherlands) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once Weekly Versus Insulin Glargine Once Daily as Add on to Metformin With or Without Sulphonylurea in Insulin-naÃ¯ve Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02128932). Stand des Eintrags: 13.06.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02128932	A3 (Komparator)
107	NCT02845219	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4249 2015-004232-35 (EudraCT Number) U1111-1174-7914 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in an Oral Contraceptive Combination Drug in Healthy Postmenopausal Females - ClinicalTrials.gov (NCT02845219). Stand des Eintrags: 07.06.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02845219	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
108	NCT02305381	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3627 2013-004502-26 (EudraCT Number) U1111-1149-3738 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142729 (Other Identifier: JAPIC) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to Basal Insulin Alone or Basal Insulin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02305381). Stand des Eintrags: 11.06.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02305381	A2 (Intervention)
109	NCT02461589	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4191 2014-003196-39 (EudraCT Number) U1111-1159-4923 (Other Identifier: WHO) - Dose-finding of Semaglutide Administered Subcutaneously Once Daily Versus Placebo and Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02461589). Stand des Eintrags: 31.07.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02461589	A2 (Intervention)
110	NCT03987919	Eli Lilly and Company (2019): 17001 I8F-MC-GPGL (Other Identifier: Eli Lilly and Company) 2018-004422-29 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Open-Label Trial Comparing Efficacy and Safety of Tirzepatide Versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03987919). Stand des Eintrags: 17.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03987919	A7 (Publikationstyp)
111	NCT01766245	Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-4010 2012-002212-20 (EudraCT Number) U1111-1130-3931 (Other Identifier: WHO) - A Randomised, Single Centre, Double-blind, Two-period, Cross-over Trial in Healthy Subjects Investigating the Bioequivalence Between Subcutaneous Injections of Semaglutide Produced by Two Manufacturing Processes - ClinicalTrials.gov (NCT01766245). Stand des Eintrags: 25.06.2014. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01766245	A1 (Population)
112	NCT02212067	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3635 2013-002173-22 (EudraCT Number) U1111-1143-1206 (Other Identifier: WHO) - A Single-centre, Randomised, Double-blind, Multiple-dose, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Investigating the Effects of Semaglutide on ÃŸ-cell Function in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02212067). Stand des Eintrags: 07.03.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02212067	A6 (Dauer)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
113	NCT01885208	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3624 2012-004826-92 (EudraCT Number) U1111-1135-8647 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Exenatide ER 2.0 mg Once-weekly as add-on to 1-2 Oral Antidiabetic Drugs (OADs) in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAINâ„¢ 3 - vs. QW GLP-1) - ClinicalTrials.gov (NCT01885208). Stand des Eintrags: 13.06.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01885208	A3 (Komparator)
114	NCT02064348	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3652 2012-005073-31 (EudraCT Number) U1111-1136-6455 (Other Identifier: WHO) - A Thorough QTc Evaluation of the Effect of Semaglutide on Cardiac Repolarisation in Healthy Subjects: A Randomised, Double-Blind,Placebo-Controlled, Three-Arm Parallel Trial With a Nested Cross-Over Design for Positive Control With Moxifloxacin Administration - ClinicalTrials.gov (NCT02064348). Stand des Eintrags: 13.06.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02064348	A1 (Population)
115	NCT02022254	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3817 2012-005072-33 (EudraCT Number) U1111-1136-6442 (Other Identifier: WHO) - An Open-label, One-sequence Cross Over, Single Centre Trial, Investigating the Influence of Semaglutide on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin and Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02022254). Stand des Eintrags: 04.04.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02022254	A1 (Population)
116	NCT02054897	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3623 2013-000632-94 (EudraCT Number) U1111-1139-3090 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142442 (Registry Identifier: JAPIC) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo in Drug-naÃ¯ve Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02054897). Stand des Eintrags: 12.06.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02054897	A2 (Intervention)
117	NCT02453711	Novo Nordisk A/S (2015): NN9536-4153 2014-001540-38 (EudraCT Number) U1111-1155-4660 (Other Identifier: WHO) - Investigation of Safety and Efficacy of Once-daily Semaglutide in Obese Subjects Without Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT02453711). Stand des Eintrags: 17.04.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02453711	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
118	NCT01930188	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3626 2012-004827-19 (EudraCT Number) U1111-1135-8730 (Other Identifier: WHO) 132366 (Other Identifier: JapicCTI) CTRI/2014/05/004626 (Registry Identifier: Clinical Trial Registry India (CTRI)) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin and/or TZD in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAINâ„¢ 2 - vs. DPP-4 Inhibitor) - ClinicalTrials.gov (NCT01930188). Stand des Eintrags: 13.06.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01930188	A3 (Komparator)
119	NCT02079870	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3685 2013-000012-24 (EudraCT Number) U1111-1138-2039 (Other Identifier: WHO) - A Single-centre, Randomised, Double-blind Two-period Cross-over Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Energy Intake, Appetite Sensations, Postprandial Glucose and Triglyceride Metabolism and Gastric Emptying in Obese Subjects Compared With Placebo - ClinicalTrials.gov (NCT02079870). Stand des Eintrags: 02.12.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02079870	A1 (Population)
120	NCT01272973	Novo Nordisk A/S (2011): NN9924-3692 U1111-1118-0257 (Other Identifier: Who) 2010-019951-23 (EudraCT Number) - Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01272973). Stand des Eintrags: 23.02.2015. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01272973	A1 (Population)
121	NCT01720446	Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-3744 2012-002839-28 (EudraCT Number) U1111-1131-7227 (Other Identifier: WHO) - A Long-term, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multinational, Multi-centre Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAINâ„¢ 6 - Long-term Outcomes) - ClinicalTrials.gov (NCT01720446). Stand des Eintrags: 27.06.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01720446	A1 (Population)
122	NCT01037582	Novo Nordisk A/S (2009): NN9924-3691 2009-012366-31 (EudraCT Number) U1111-1112-7564 (Other Identifier: WHO) - Investigation on Safety, Tolerability and Bioavailability of Oral NN9924 in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01037582). Stand des Eintrags: 03.01.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01037582	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
123	NCT01923181	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-3790 2012-004994-16 (EudraCT Number) U1111-1136-4716 (Other Identifier: WHO) - Multiple Dose Trial Examining Dose Range, Escalation and Efficacy of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01923181). Stand des Eintrags: 26.02.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01923181	A2 (Intervention)
124	NCT04126603	Sabyasachi Sen (2019): NCR191206 - Impact of Semaglutide (Long Acting GLP1 Agonist) on Peripheral Blood Derived CD34+ Endothelial Cells (EPCs) and Subcutaneous Fat Derived Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) in Type 2 Diabetes Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT04126603). Stand des Eintrags: 15.10.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04126603	A7 (Publikationstyp)
125	NCT00851773	Novo Nordisk A/S (2009): NN9535-3633 2008-006325-13 (EudraCT Number) - A Randomised, Double Blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multiple Doses, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Profiles of NN9535 in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects After Weekly Subcutaneous Injections. - ClinicalTrials.gov (NCT00851773). Stand des Eintrags: 23.02.2015. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00851773	A1 (Population)
126	NCT00833716	Novo Nordisk A/S (2009): NN9535-3616 - An Open-label Trial Investigating the Pharmacokinetics and the Tolerability of NN9535 in Subjects With Normal Renal Function and Various Degrees of Impaired Renal Function - ClinicalTrials.gov (NCT00833716). Stand des Eintrags: 04.04.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00833716	A6 (Dauer)
127	NCT00813020	Novo Nordisk A/S (2008): NN9535-3679 2008-004990-17 (EudraCT Number) - A Randomised, Single Centre, Double-blind, Incomplete Block Trial to Test for Equivalence Between Subcutaneous Injections of the GLP-1 Analogue NN9535 in 1 mg/ml, 3 mg/ml and 10 mg/ml Concentrations in Healthy Male Subject - ClinicalTrials.gov (NCT00813020). Stand des Eintrags: 23.02.2015. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00813020	A1 (Population)
128	NCT03899402	State University of New York at Buffalo (2019): STUDY00002775 1987 (Other Identifier: Diabetes and Endocrinology Research Foundation) - Triple Therapy for Type 1 Diabetes With Insulin, Semaglutide, and Dapagliflozin - ClinicalTrials.gov (NCT03899402). Stand des Eintrags: 02.10.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03899402	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
129	NCT01324505	Novo Nordisk A/S (2011): NN9535-3819 U1111-1119-2214 (Other Identifier: WHO) 2010-022435-11 (EudraCT Number) - An Open-label, One-sequence Cross-over, Single Centre Trial Investigating the Influence of Semaglutide on Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in an Oral Contraceptive Combination Drug After Multiple Dose Administration of Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01324505). Stand des Eintrags: 08.02.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01324505	A6 (Dauer)
130	NCT04200625	University of Miami (2019): 20190944 - Effects of Semaglutide vs Dulaglutide on Epicardial Adipose Tissue Thickness in Subjects With Type 2 Diabetes and Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT04200625). Stand des Eintrags: 16.12.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04200625	A4 (Endpunkte)
131	NCT00696657	Novo Nordisk A/S (2008): NN9535-1821 2007-003956-12 (EudraCT Number) - Investigation of Safety and Efficacy of Five Doses of Semaglutide Versus Placebo and Open-label Liraglutide, as Add on Therapy, in Subjects Diagnosed With Type 2 Diabetes Currently Treated With Metformin or Controlled With Diet and Exercise A 12 Week Multi-centre, Multi National, Double-blind, Placebo-controlled, Randomised, Nine Armed Parallel Group, Dose Finding Trial - ClinicalTrials.gov (NCT00696657). Stand des Eintrags: 14.08.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00696657	A6 (Dauer)
132	NCT01572753	Novo Nordisk A/S (2012): NN9924-3794 2010-019653-17 (EudraCT Number) U1111-1120-6776 (Other Identifier: WHO) - A Single Centre, Multiple Dose, Open Label Randomised Trial to Evaluate the Effect of Post Dose Meal Timings and the Effect of Volume of Water With Dosing on the Pharmacokinetic Properties of Oral Semaglutide in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01572753). Stand des Eintrags: 27.02.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01572753	A1 (Population)
133	NCT01866748	Novo Nordisk A/S (2013): NN9928-4048 2012-003199-38 (EudraCT Number) U1111-1132-4190 (Other Identifier: WHO) - Investigation on Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue (Semaglutide) in an Oral Formulation in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01866748). Stand des Eintrags: 28.04.2014. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01866748	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
134	NCT04383197	University of Copenhagen (2020): H-19008233 - Effects of 12 Weeks of Endurance Exercise Training Alone or in Combination With Glucagon Like Peptide 1 Receptor Agonist (GLP-1 RA) Treatment on Insulin Secretory Capacity in Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT04383197). Stand des Eintrags: 12.05.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04383197	A6 (Dauer)
135	NCT03659682	Oslo University Hospital (2018): 120262PARK - Effect of GLPIR Stimulation on Neuroprotection and Inflammation in Parkinson's Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03659682). Stand des Eintrags: 06.09.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03659682	A1 (Population)
136	NCT04153929	Boehringer Ingelheim (2019): 1404-0002 2019-002390-60 (EudraCT Number) - A Phase II, Randomized, Parallel Group, Dose-finding Study of Subcutaneously Administered BI 456906 for 16 Weeks, Compared With Placebo and Open-label Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. - ClinicalTrials.gov (NCT04153929). Stand des Eintrags: 28.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04153929	A6 (Dauer)
137	NCT01686945	Novo Nordisk A/S (2012): NN9924-3991 2012-000361-20 (EudraCT Number) U1111-1127-4408 (Other Identifier: WHO) - Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects and Male Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01686945). Stand des Eintrags: 04.01.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01686945	A1 (Population)
138	NCT03951753	Eli Lilly and Company (2019): 17091 I8F-MC-GPGT (Other Identifier: Eli Lilly and Company) 2018-003343-37 (EudraCT Number) - The Effect of Tirzepatide on Î± and Î² Cell Function and Insulin Sensitivity in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT03951753). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03951753	A2 (Intervention)
139	NCT03987074	Gilead Sciences (2019): GS-US-454-5533 - A Proof of Concept, Open-Label Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Monotherapy and Combination Regimens in Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) - ClinicalTrials.gov (NCT03987074). Stand des Eintrags: 29.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03987074	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
140	NCT02911870	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4247 2015-002418-54 (EudraCT Number) U1111-1170-7054 (Other Identifier: WHO) - A Thorough QTc Trial Evaluating the Effect of SNAC on Cardiac Repolarisation in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02911870). Stand des Eintrags: 12.01.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02911870	A1 (Population)
141	NCT04135287	Dasman Diabetes Institute (2019): RA HM-2019-004 - Relationship Between Improvement in Insulin Secretion and Decrease in HbA1c in GLP-1 RA Therapy in T2DM Patients - ClinicalTrials.gov (NCT04135287). Stand des Eintrags: 21.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04135287	A7 (Publikationstyp)
142	NCT01511393	United BioSource, LLC (2011): NN2211-3965 U1111-1125-4362 (Other Identifier: WHO) - Medullary Thyroid Carcinoma Surveillance Study: A Case-Series Registry - ClinicalTrials.gov (NCT01511393). Stand des Eintrags: 25.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01511393	A1 (Population)
EU CTR			
143	2007-003956-12	Novo Nordisk A/S (2008): NN9535-1821 - Investigation of safety and efficacy of five doses of NNC 0113-0217 versus placebo and open-label liraglutide, as add on therapy, in subjects diagnosed with type 2 diabetes currently treated with metformin or controlled with diet and exercise - EU-CTR (2007-003956-12). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003956-12	A6 (Dauer)
144	2019-003654-83	Novo Nordisk A/S (2019): INS-4603 - A TRIAL TO COMPARE THE INJECTION SITE PAIN EXPERIENCE OF 0.25 MG SEMAGLUTIDE B AND SEMAGLUTIDE D ADMINISTERED SC - EU-CTR (2019-003654-83). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003654-83	A6 (Dauer)
145	2019-002284-10	Novo Nordisk A/S (2019): INS-4582 - A TRIAL TO COMPARE THE INJECTION SITE EXPERIENCE OF 0.25 MG SEMAGLUTIDE SC ADMINISTERED BY 2 DIFFERENT PRODUCTS - EU-CTR (2019-002284-10). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002284-10	A6 (Dauer)
146	2019-004234-42	Novo Nordisk A/S (2020): NN9535-4650 - Effect and safety of two different dose-escalation regimens for once-weekly semaglutide s.c. in subjects with type 2 diabetes mellitus previously treated with GLP-1 RAs - EU-CTR (2019-004234-42). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004234-42	A7 (Publikationstyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
147	2010-021560-15	Novo Nordisk A/S (2011): NN9068-3697 - A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26 week extension - EU-CTR (2010-021560-15). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021560-15	A2 (Intervention)
148	2019-003844-57	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4648 - A TRIAL TO COMPARE THE INJECTION SITE PAIN EXPERIENCE OF SEMAGLUTIDE 0.25 MG AND DULAGLUTIDE 0.75 MG ADMINISTERED SC - EU-CTR (2019-003844-57). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003844-57	A6 (Dauer)
149	2018-004120-11	University of Glasgow (2020): GN17DI706 - Triple Therapy for Type 1 Diabetes with Insulin, Semaglutide and Dapagliflozin - EU-CTR (2018-004120-11). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004120-11	A1 (Population)
150	2019-000781-38	Aarhus University Hospital (2019): sempa1 - Effect of Empagliflozin and Semaglutide on Cardio-Renal Target Organ Damage in patients with type 2 diabetes â€“ A randomized Trial - EU-CTR (2019-000781-38). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000781-38	A7 (Publikationstyp)
151	2018-002878-50	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4321 - Effect of semaglutide versus placebo on the progression of renal impairment in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease - EU-CTR (2018-002878-50). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002878-50	A7 (Publikationstyp)
152	2016-005049-21	LLC Merz Pharma, Russia (2017): MRZ-R-201212_01001_N_2 - in Pediatric Cerebral Palsy - EU-CTR (2016-005049-21). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005049-21	A1 (Population)
153	2017-003619-20	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4352 - Long-term effects of semaglutide on diabetic retinopathy in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2017-003619-20). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003619-20	A7 (Publikationstyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
154	2019-003175-19	Steno Diabetes Center Copenhagen (2019): U1111-1206-7541 - - A double blinded, randomised, placebo controlled, parallel, single center study - EU-CTR (2019-003175-19). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003175-19	A7 (Publikationstyp)
155	2019-002390-60	Boehringer Ingelheim EspaÃ±a, S.A. (2019): 1404-0002 - A Phase II, randomized, parallel group, dose-finding study of subcutaneously administered BI 456906 for 16 weeks, compared with placebo and open-label semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus. - EU-CTR (2019-002390-60). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002390-60	A6 (Dauer)
156	2018-004422-29	Eli Lilly and Company (2019): I8F-MC-GPGL - Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-2) - EU-CTR (2018-004422-29). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004422-29	A7 (Publikationstyp)
157	2018-004484-31	Novo Nordisk A/S (2019): NN9931-4492 - Investigation of efficacy and safety of semaglutide s.c. once-weekly versus placebo in subjects with non-alcoholic steatohepatitis and compensated liver cirrhosis - EU-CTR (2018-004484-31). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004484-31	A1 (Population)
158	2017-003219-20	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4386 - metformin and optimised insulin glargine (U100) in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2017-003219-20). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003219-20	A7 (Publikationstyp)
159	2007-002060-10	ikfe GmbH (2007): NN-PEN-003 - administered with the ExuberaÂ® device - EU-CTR (2007-002060-10). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002060-10	A4 (Endpunkte)
160	2011-003614-17	University Medical Center Hamburg-Eppendorf (2011): NN-Aberle-001 - GLP-1 analog Liraglutide - EU-CTR (2011-003614-17). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003614-17	A2 (Intervention)
161	2019-001281-14	Medical University of Graz (2019): Protocol_NN-ExFiasp_V_5.2 - injection of fast-acting insulin aspart (FiaspÂ®) in comparison to insulin aspart (NovoRapidÂ®) around exercise in participants with type 1 diabetes - EU-CTR (2019-001281-14). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001281-14	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
162	2017-003473-34	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4376 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity who have reached target dose during run-in period - EU-CTR (2017-003473-34). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003473-34	A1 (Population)
163	2018-002431-18	Novo Nordisk A/S (2019): NN9536-4451 - overweight or obesity - EU-CTR (2018-002431-18). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002431-18	A1 (Population)
164	2018-002590-22	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4338 - China multi-regional clinical trial: Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with diet and exercise only - EU-CTR (2018-002590-22). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002590-22	A7 (Publikationstyp)
165	2018-002589-38	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4309 - PIONEER 12 China multi-regional clinical trial: Efficacy and safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with metformin - EU-CTR (2018-002589-38). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002589-38	A7 (Publikationstyp)
166	2017-003726-32	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4378 - Two-year effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - EU-CTR (2017-003726-32). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003726-32	A1 (Population)
167	2017-003380-35	Novo Nordisk A/S (2018): EX9536-4388 - SELECT - Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity - EU-CTR (2017-003380-35). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003380-35	A1 (Population)
168	2020-000913-33	University of gothenburg (2020): DIAB1 - Semaglutide and dapagliflozin in diabetic patients with different pathophysiology - EU-CTR (2020-000913-33). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000913-33	A7 (Publikationstyp)
169	2012-004994-16	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-3790 - Multiple dose trial examining dose range, escalation and efficacy of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2012-004994-16). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004994-16	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
170	2017-003436-36	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4373 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - EU-CTR (2017-003436-36). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003436-36	A1 (Population)
171	2007-000934-38	Generex Biotechnology Corporation (2007): CP-BR-1-2007 - Prospective, Randomized, Single-Blinded, Multi-Center Phase II Trial of the HER2/neu Peptide GP2 + GM-CSF Vaccine versus GM-CSF Alone in HLA-A2+ OR the Modified HER2/neu Peptide AE37 + GM-CSF Vaccine versus GM-CSF Alone in HLA-A2- Node-Positive and High-Risk Node-Negative Breast Cancer Patients to Prevent Recurrence - EU-CTR (2007-000934-38). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000934-38	A1 (Population)
172	2009-016869-28	Novo Nordisk A/S (2010): F13CD-3760 (mentorâ„¢4) - A Phase 3b Trial Investigating the Pharmacokinetics and Safety Profile of a Single Intravenous Dose of rFXIII in Paediatric (1 to less than 6 Years Old) Subjects with Congenital FXIII A-subunit Deficiency - EU-CTR (2009-016869-28). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016869-28	A1 (Population)
173	2017-002998-20	University of Leicester (2018): UNOLE0626 - Effectiveness and cost of integrating a protocol with use of liraglutide 3.0mg into an obesity service (STRIVE Study) - EU-CTR (2017-002998-20). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002998-20	A1 (Population)
174	2010-023503-10	FUNDACION SEIMC-GESIDA (2010): GESIDA6710 - Ensayo clÃnico piloto, abierto, controlado y aleatorizado para evaluar la actividad de fosamprenavir frente al virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1 en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Estudio FOSTER-C - EU-CTR (2010-023503-10). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023503-10	A8 (Sprache)
175	2018-004529-96	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4506 - Efficacy and safety of semaglutide 2.0 mg s.c. once-weekly compared to semaglutide 1.0 mg s.c. once-weekly in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2018-004529-96). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004529-96	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
176	2018-003141-42	Novo Nordisk A/S (2019): EX9924-4473 - Semaglutide cardiovascular outcomes trial in patients with type 2 diabetes - EU-CTR (2018-003141-42). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003141-42	A7 (Publikationstyp)
177	2005-002830-36	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2005): EORTC 06011 - phase III study - EU-CTR (2005-002830-36). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002830-36	A1 (Population)
178	2005-000679-16	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2005): EORTC 06023 - Randomized phase II trial with infliximab (Remicade) in patients with myelodysplastic syndrome and a relatively low risk of developing acute leukemia - EU-CTR (2005-000679-16). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000679-16	A1 (Population)
179	2015-005326-19	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4234 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes and moderate renal impairment. A 26-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial - EU-CTR (2015-005326-19). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005326-19	A1 (Population)
180	2015-003563-10	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4221 - A trial investigating the cardiovascular safety of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2015-003563-10). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003563-10	A1 (Population)
181	2015-005210-30	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4224 - A 52-week randomised, double-blind, active- and placebo-controlled trial - EU-CTR (2015-005210-30). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005210-30	A3 (Komparator)
182	2017-003414-10	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4374 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes - EU-CTR (2017-003414-10). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003414-10	A1 (Population)
183	2015-005622-19	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4233 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with diet and exercise only. A 26-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial - EU-CTR (2015-005622-19). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005622-19	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
184	2015-001351-71	Novo Nordisk A/S (2015): NN9924-4222 - Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2015-001351-71). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001351-71	A3 (Komparator)
185	2012-005496-14	Merz Pharmaceuticals GmbH (2016): MRZ60201_3072_1 - Prospective, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of three doses XeominÂ® (incobotulinumtoxinA, NT 201) for the treatment of upper limb spasticity alone or combined upper and lower limb spasticity in children and adolescents (age 2 - 17 years) with cerebral palsy. - EU-CTR (2012-005496-14). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005496-14	A1 (Population)
186	2016-000685-39	Novo Nordisk A/S (2016): NN9931-4296 - A 72-week randomised, double-blind, placebo-controlled, six-armed parallel group, multi-centre, multinational trial - EU-CTR (2016-000685-39). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000685-39	A1 (Population)
187	2016-000988-16	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4280 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus treated with insulin - A 52-week, randomised, placebo-controlled trial, double-blinded during the initial 26 weeks - EU-CTR (2016-000988-16). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000988-16	A2 (Intervention)
188	2014-001540-38	Novo Nordisk A/S (2015): NN9536-4153 - A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, sixteen-armed, parallel group, multi-centre, multinational trial with liraglutide 3.0 mg as active comparator - EU-CTR (2014-001540-38). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001540-38	A3 (Komparator)
189	2015-005209-36	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4223 - A 52-week Randomised, Open-label, Active-controlled Trial - EU-CTR (2015-005209-36). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005209-36	Kein Ausschlussgrund (Studie eingeschlossen)
190	2011-001959-37	Eisai Limited (2011): E7449-E044-101 - An open label, multicenter, Phase 1/2 Study of Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor E7449 as Single Agent in Subjects with Advanced Solid Tumours or with B-cell Malignancies and in Combination with Temozolomide(TMZ) or with Carboplatin and Paclitaxel in Subjects with Advanced Solid Tumors - EU-CTR (2011-001959-37). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001959-37	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
191	2015-005593-38	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4257 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation versus Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. A 52 week Randomised, Open-label, Active-controlled Trial with a 52-week Extension Phase - EU-CTR (2015-005593-38). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005593-38	A3 (Komparator)
192	2014-003196-39	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4191 - Dose-finding of semaglutide administered subcutaneously once daily versus placebo and liraglutide in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, multicentre, double-blind, randomised, controlled dose-finding trial - EU-CTR (2014-003196-39). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003196-39	A2 (Intervention)
193	2016-004965-22	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4339 - Efficacy and safety of semaglutide 1.0 mg once-weekly versus liraglutide 1.2 mg once-daily as add-on to 1-3 oral anti-diabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2016-004965-22). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004965-22	A3 (Komparator)
194	2013-004392-12	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3625 - Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naÃ¯ve subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2013-004392-12). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004392-12	A3 (Komparator)
195	2012-004826-92	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3624 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus exenatide ER 2.0 mg once-weekly as add-on to 1-2 oral antidiabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2012-004826-92). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004826-92	A3 (Komparator)
196	2016-000989-35	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4270 - Efficacy and safety of semaglutide versus canagliflozin as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2016-000989-35). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000989-35	A3 (Komparator)
197	2016-000904-27	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4269 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add on to SGLT-2i in subjects with type 2 diabetes mellitus. A 30-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial - EU-CTR (2016-000904-27). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000904-27	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
198	2013-004502-26	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3627 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2013-004502-26). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004502-26	A2 (Intervention)
199	2013-000632-94	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3623 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo in drug-naÃ¯ve subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2013-000632-94). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000632-94	A2 (Intervention)
200	2014-005375-91	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4216 - Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2014-005375-91). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005375-91	A3 (Komparator)
201	2012-002764-27	St. James Hospital, Ireland (2013): NILVAD2012 - A European multicentre double-blind placebo controlled phase III trial of nilvadipine in mild to moderate Alzheimer's disease - EU-CTR (2012-002764-27). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002764-27	A1 (Population)
202	2010-023803-92	Novo Nordisk A/S (2011): NN1731-3562 - Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Treatment of Acute Bleeding Episodes in Patients with Congenital Haemophilia and Inhibitors - EU-CTR (2010-023803-92). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023803-92	A1 (Population)
203	2004-000020-32	Bristol Myers Squibb International Corporation (2005): CV131-176 - Treatment for Severe Hypertension - EU-CTR (2004-000020-32). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000020-32	A1 (Population)
204	2012-002839-28	Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-3744 - A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2012-002839-28). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002839-28	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
205	2010-019261-28	Novo Nordisk A/S (2010): NN8555-3796 - A randomised, single-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to assess clinical efficacy of NNC 0142-0000-0002 in subjects with active rheumatoid arthritis - EU-CTR (2010-019261-28). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019261-28	A1 (Population)
206	2011-002336-72	Novo Nordisk A/S (2011): NN9068-3912 - A 26-weeks randomised, parallel two-arm, double-blind, multi-centre, multinational, treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide with insulin degludec in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2011-002336-72). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002336-72	A2 (Intervention)
207	2012-004827-19	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3626 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus sitagliptin once-daily as add-on to metformin and/or TZD in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2012-004827-19). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004827-19	A3 (Komparator)
208	2017-004611-38	Bond Avillion 2 Development LP (2018): AV002 - A phase 2b randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center 12-week study with an additional 40-week follow-up assessment of efficacy, safety and tolerability of M1095 in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - EU-CTR (2017-004611-38). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004611-38	A1 (Population)
209	2010-023069-24	Novo Nordisk A/S (2011): NN7999-3747 - A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Haemophilia B - EU-CTR (2010-023069-24). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023069-24	A1 (Population)
210	2008-001061-29	Novo Nordisk A/S (2008): NN8630-1823 - A randomised, double blind, placebo-controlled, multiple dose, dose-escalating, sequential dose group trial investigating safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegylated long-acting human growth hormone (NNC126-0083) in Growth Hormone deficient adults (AGHD) - EU-CTR (2008-001061-29). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001061-29	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
211	2008-008240-25	Novo Nordisk A/S (2009): NN8630-1824 - A randomised, open-labelled, single dose, dose-escalation trial investigating safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegylated long-acting human growth hormone (NNC126-0083) compared to Norditropin NordiFlexïƒ¢ in growth hormone deficient children - EU-CTR (2008-008240-25). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008240-25	A1 (Population)
212	2010-023921-39	Novo Nordisk A/S (2011): NN7008-3893 - Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of NNC 0155-0000-0004 (N8) in Patients with Haemophilia A - EU-CTR (2010-023921-39). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023921-39	A1 (Population)
213	2010-023072-17	Novo Nordisk A/S (2011): NN7999-3775 - Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B - EU-CTR (2010-023072-17). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023072-17	A1 (Population)
214	2011-001142-15	Novo Nordisk A/S (2011): NN7088-3859 - A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A - EU-CTR (2011-001142-15). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001142-15	A1 (Population)
215	2012-001711-23	Novo Nordisk A/S (2012): NN7088-3885 - A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A - EU-CTR (2012-001711-23). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001711-23	A1 (Population)
216	2004-000623-16	Boehringer Ingelheim Ltd (2005): 1100.1454 - A retrospective study to compare the 3-year antiviral efficacy of nevirapine and efavirenz in combination with D4T and 3TC in 2NN patients - EU-CTR (2004-000623-16). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000623-16	A5 (keine RCT)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
217	2012-004299-20	Transition Therapeutics Ireland Ltd (2013): ELND005-AG201 - A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Efficacy and Safety Study of Oral ELND005 for Treatment of Agitation and Aggression in Patients With Moderate to Severe Alzheimerâ€™s Disease - EU-CTR (2012-004299-20). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004299-20	A1 (Population)
218	2010-021283-14	Novo Nordisk A/S (2010): NN8226-3875 - (109-0012) in subjects with rheumatoid arthritis - EU-CTR (2010-021283-14). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021283-14	A1 (Population)
219	2014-003923-23	Imperial College London (2015): 1.1 - GLP-1 Receptor Agonist interVentIon for poor responders afTer bariAtric Surgery: The GRAVITAS trial - EU-CTR (2014-003923-23). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003923-23	A1 (Population)
220	2011-001033-16	Novo Nordisk A/S (2011): NN7008-3809 - Previously Untreated Patients with Haemophilia A - EU-CTR (2011-001033-16). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001033-16	A1 (Population)
221	2011-001144-30	Novo Nordisk A/S (2011): NN7088-3860 - Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A - EU-CTR (2011-001144-30). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001144-30	A1 (Population)
222	2009-015721-36	Novo Nordisk A/S (2010): NN1250-3725 - treatment regimen - EU-CTR (2009-015721-36). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015721-36	A2 (Intervention)
223	2009-017814-56	Novo Nordisk A/S (2010): NN5401-3599 - antidiabetic drugs (OADs) - EU-CTR (2009-017814-56). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017814-56	A2 (Intervention)
224	2010-023070-40	Novo Nordisk A/S (2011): NN7999-3773 - An Open-label, Multi-centre, Un-controlled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B - EU-CTR (2010-023070-40). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023070-40	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
225	2007-005317-19	Novo Nordisk A/S (2008): NN2211-1842 - A 26-week, randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational trial with a 26-week extension - EU-CTR (2007-005317-19). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005317-19	A2 (Intervention)
226	2005-003417-32	Novo Nordisk A/S (2006): NN2211-1572 - A six-month double-blind, double-dummy, randomised, active control, parallel-group, multi-centre, multi-national trial with an 18 months trial extension period - EU-CTR (2005-003417-32). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003417-32	A2 (Intervention)
227	2009-011791-30	Novo Nordisk A/S (2009): NN8209-3607 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple dose trial of NNC 0151-0000-0000 in subjects with rheumatoid arthritis - EU-CTR (2009-011791-30). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011791-30	A1 (Population)
228	2010-022304-50	Novo Nordisk A/S (2010): NN1250-3847 - A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec three times weekly in insulin naÃ¯ve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms - EU-CTR (2010-022304-50). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022304-50	A2 (Intervention)
229	2009-016779-31	Novo Nordisk A/S (2010): NN5401-1982 - 1 Diabetes - EU-CTR (2009-016779-31). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016779-31	A1 (Population)
230	2009-012923-27	Novo Nordisk A/S (2010): NN1250-3770 - Beginâ„¢: Flex T1. A 26-week trial investigating the dosing flexibility, efficacy and safety of NN1250 in subjects with type 1 diabetes with a 26-week extension. - EU-CTR (2009-012923-27). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012923-27	A1 (Population)
231	2009-011399-31	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-3718 - BEGINâ„¢: EASY PM - EU-CTR (2009-011399-31). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011399-31	A2 (Intervention)
232	2008-008306-43	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-1995 - A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes - EU-CTR (2008-008306-43). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008306-43	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
233	2005-003415-71	Novo Nordisk A/S (2006): NN2211-1697 - A six-month randomised, double-blind, parallel-group, multi-centre, multi-national trial with an open-label treat-to-target insulin glargine control arm - EU-CTR (2005-003415-71). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003415-71	A2 (Intervention)
234	2007-000830-38	UCB Pharma S.A. (2008): C87080 - A Phase IIIB, multi-centre open label, follow-up study to evaluate the safety and efficacy of certolizumab pegol administered concomitantly with DMARDs in subjects with active rheumatoid arthritis who participated in the study C87076. - EU-CTR (2007-000830-38). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000830-38	A1 (Population)
235	2007-000828-40	UCB Pharma S.A. (2008): C87076 - A Phase IIIB, multi-centre, double-blind randomized, placebo-controlled, parallel group 52-week study to evaluate safety and efficacy of the PEGylated anti-TNFÎ± Fabâ€²fragment, certolizumab pegol, administered concomitantly with stable-dose DMARDs in patients with moderate to low disease activity rheumatoid arthritis. - EU-CTR (2007-000828-40). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000828-40	A1 (Population)
236	2008-005776-27	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-3579 - A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combination with oral anti-diabetic drugs (OAD), in subjects with type 2 diabetes mellitus currently treated with OAD(s) and qualifying for more intensified treatment - EU-CTR (2008-005776-27). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005776-27	A2 (Intervention)
237	2009-015816-17	Novo Nordisk A/S (2010): NN1250-3667 - diabetes - EU-CTR (2009-015816-17). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015816-17	A2 (Intervention)
238	2008-005768-15	Novo Nordisk A/S (2009): NN5401-3592 - A 26-week, randomised, open-labelled, two-arm, parallel-group, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of soluble insulin analogue combination (SIAC) twice daily (BID) with biphasic insulin aspart (BIAsp) 30 BID, with or without metformin, with or without DPP-4 inhibitor, with or without pioglitazone in subjects with type 2 diabetes in inadequate glycaemic control on once or twice daily premixed or self-mixed insulin regimen with or without OADs - EU-CTR (2008-005768-15). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005768-15	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
239	2005-003414-15	Novo Nordisk A/S (2006): NN2211-1436 - Effect on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with glimepiride versus glimepiride monotherapy versus glimepiride and rosiglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2005-003414-15). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003414-15	A2 (Intervention)
240	2009-011271-78	Novo Nordisk A/S (2009): NN5401-3590 - A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine in insulin naive subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2009-011271-78). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011271-78	A2 (Intervention)
241	2009-015754-38	Novo Nordisk A/S (2010): NN1250-3643 - OAD(s) with insulin glargine plus OAD(s) in type 2 diabetes - EU-CTR (2009-015754-38). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015754-38	A2 (Intervention)
242	2008-005777-35	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-3582 - A 52-week randomised, controlled, open label,multicentre, multinational treat-to target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin Â± treatment with metformin, Â± pioglitazone in subjects with type 2 diabetes currently treated with insulin qualifying for intensified treatment. - EU-CTR (2008-005777-35). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005777-35	A2 (Intervention)
243	2008-005771-10	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-3668 - A 26 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, three-arm, treat to target trial comparing efficacy and safety of three different dosing regimens of either Soluble Insulin Basal Analogue (SIBA) or insulin glargine with or without combination with OAD treatment, in subjects with type 2 diabetes mellitus - EU-CTR (2008-005771-10). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005771-10	A2 (Intervention)
244	2009-013412-13	Novo Nordisk A/S (2009): NN5401-3645 - in type 1 diabetes - EU-CTR (2009-013412-13). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013412-13	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
245	2008-005769-71	Novo Nordisk A/S (2009): NN5401-3594 - A 26-week, multinational, multi-centre, open-labelled, two-arm, parallel, randomised, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of soluble insulin analogue combination (SIAC) once daily plus meal-time insulin aspart for the remaining meals vs. basal-bolus treatment with insulin detemir plus meal-time insulin aspart in subjects with type 1 diabetes - EU-CTR (2008-005769-71). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005769-71	A1 (Population)
246	2009-010662-28	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-3672 - A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2009-010662-28). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010662-28	A2 (Intervention)
247	2008-005774-13	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-3583 - A 52 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, parallel, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin in subjects with type 1 diabetes - EU-CTR (2008-005774-13). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005774-13	A1 (Population)
248	2008-005767-34	Novo Nordisk A/S (2009): NN5401-3593 - antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2008-005767-34). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005767-34	A2 (Intervention)
249	2010-022337-29	Novo Nordisk A/S (2010): NN1250-3846 - A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec once daily in insulin naÃ¯ve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms - EU-CTR (2010-022337-29). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022337-29	A2 (Intervention)
250	2009-011398-33	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-3724 - BEGINâ„¢: EASY AM - EU-CTR (2009-011398-33). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011398-33	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
251	2011-000032-28	Synageva Biopharma Corp. (2011): LAL-CL03 - An Open Label, Multicenter, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of SBC-102 in Children with Growth Failure Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency - EU-CTR (2011-000032-28). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000032-28	A1 (Population)
252	2007-001586-15	University of Southampton (2007): 5065 - GRACE (Genomics to combat Resistance against Antibiotics in Community-acquired LRTI in Europe).Workpackage 10: Antibiotic Trial One - EU-CTR (2007-001586-15). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001586-15	A1 (Population)
ICTRP			
253	ISRCTN01292427	Vancouver Coastal Health (Canada) (2010): N/A - Comparison of in vivo outcome following transfusion of dynamic light scattering-screened versus unscreened platelets in hematologic malignancy: A randomised controlled trial - WHO ICTRP (ISRCTN01292427). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01292427	A1 (Population)
254	2007-003956-12	Novo Nordisk A/S (2008): NN9535-1821 - Investigation of safety and efficacy of five doses of NNC 0113-0217 versus placebo and open-label liraglutide, as add on therapy, in subjects diagnosed with type 2 diabetes currently treated with metformin or controlled with diet and exercise - WHO ICTRP (2007-003956-12). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003956-12-DE	A6 (Dauer)
255	NCT02172313	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-004707-39 NN9924-4154 U1111-1149-8127 - Effect of Food on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02172313). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02172313	A1 (Population)
256	NCT02231684	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-004566-34 NN9535-3687 U1111-1149-3980 - A Randomised, Single Centre, Two Period, Incomplete Cross Over Trial in Healthy Subjects Investigating the Pharmacokinetics of Subcutaneous Injections With 1 mg/mL, 3 mg/mL, and 10 mg/mL Semaglutide Strengths and the Absolute Bioavailability of Semaglutide - WHO ICTRP (NCT02231684). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02231684	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
257	NCT01766245	Novo Nordisk A/S (2012): 2012-002212-20 NN9535-4010 U1111-1130-3931 - A Randomised, Single Centre, Double-blind, Two-period, Cross-over Trial in Healthy Subjects Investigating the Bioequivalence Between Subcutaneous Injections of Semaglutide Produced by Two Manufacturing Processes - WHO ICTRP (NCT01766245). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01766245	A1 (Population)
258	NCT01619345	Novo Nordisk A/S (2012): 2011-004162-14 NN9924-3957 U1111-1123-7450 - Pharmacoscintigraphic Investigation NN9924 in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01619345). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619345	A1 (Population)
259	NCT01588639	Bayer (2012): 16372 SL1210CN - A Prospective Multi-centre, Non-randomized, Open-label, Non-interventional Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Injection Compliance of Scilin N, Scilin R or Scilin M30 in Chinese Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) - WHO ICTRP (NCT01588639). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588639	A5 (keine RCT)
260	NCT01866748	Novo Nordisk A/S (2013): 2012-003199-38 NN9928-4048 U1111-1132-4190 - Investigation on Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue (Semaglutide) in an Oral Formulation in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01866748). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866748	A1 (Population)
261	NCT01272973	Novo Nordisk A/S (2011): 2010-019951-23 NN9924-3692 U1111-1118-0257 - Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01272973). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01272973	A1 (Population)
262	2012-004827-19	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3626 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus sitagliptin once-daily as add-on to metformin and/or TZD in subjects with type 2 diabetes - SUSTAINâ„¢ 2 â€“ vs. DPP-4 inhibitor - WHO ICTRP (2012-004827-19). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004827-19-SE	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
263	2013-004502-26	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3627 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes - SUSTAINâ„¢ 5 â€“ Add on to Basal Insulin - WHO ICTRP (2013-004502-26). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004502-26-DE	A2 (Intervention)
264	NCT00233974	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (2005): CDR0000439444 LCCC 9924 - Axillary Lymph Nodes and PET (Positron Emission Tomography) Probe-Guided Surgical Resection in Locally Advanced Breast Cancer Patients: Molecular Marker Profile and Response to Neoadjuvant Chemotherapy - WHO ICTRP (NCT00233974). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00233974	A1 (Population)
265	NCT00813020	Novo Nordisk A/S (2008): 2008-004990-17 NN9535-3679 - A Randomised, Single Centre, Double-blind, Incomplete Block Trial to Test for Equivalence Between Subcutaneous Injections of the GLP-1 Analogue NN9535 in 1 mg/ml, 3 mg/ml and 10 mg/ml Concentrations in Healthy Male Subject - WHO ICTRP (NCT00813020). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00813020	A1 (Population)
266	2013-000632-94	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3623 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo in drug-naÃ¯ve subjects with type 2 diabetes - WHO ICTRP (2013-000632-94). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000632-94-IT	A2 (Intervention)
267	NCT02161588	Novo Nordisk A/S (2014): JapicCTI-142572 NN9924-4140 U1111-1148-4141 - A Multiple Dose, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects - WHO ICTRP (NCT02161588). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02161588	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
268	NCT00851773	Novo Nordisk A/S (2009): 2008-006325-13 NN9535-3633 - A Randomised, Double Blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multiple Doses, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Profiles of NN9535 in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects After Weekly Subcutaneous Injections. - WHO ICTRP (NCT00851773). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00851773	A1 (Population)
269	2013-004392-12	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3625 - Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naÃ¯ve subjects with type 2 diabetes - SUSTAINâ„¢ 4 â€“ vs. Basal Insulin - WHO ICTRP (2013-004392-12). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004392-12-SI	A3 (Komparator)
270	ISRCTN27625148	North London Cancer Research Network (UK) (2011): 9931 - A bowel management intervention for individuals following rectal cancer treatment: assessing feasibility, acceptability and potential effectiveness - WHO ICTRP (ISRCTN27625148). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN27625148	A1 (Population)
271	2012-004994-16	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-3790 - Multiple dose trial examining dose range, escalation and efficacy of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - WHO ICTRP (2012-004994-16). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004994-16-SE	A2 (Intervention)
272	2014-005375-91	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4216 - Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - WHO ICTRP (2014-005375-91). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005375-91-IE	A3 (Komparator)
273	NCT02845219	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-004232-35 NN9924-4249 U1111-1174-7914 - A Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in an Oral Contraceptive Combination Drug in Healthy Postmenopausal Females - WHO ICTRP (NCT02845219). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02845219	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
274	NCT03368391	Louisiana State University Health Sciences Center in New Orleans (2017): 9924 - Pulpal Blood Flow With the Use of Intra-nasal Anesthetic: a Randomized Double-blind Crossover Study - WHO ICTRP (NCT03368391). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368391	A1 (Population)
275	NCT02210871	Novo Nordisk A/S (2014): 2009-011673-33 NN9535-3651 U1111-1149-3924 - A Multi-centre, Open-label, Parallel-group Trial Investigating the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability After a Single Subcutaneous Injection of Semaglutide in Subjects With Mild, Moderate or Severe Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function - WHO ICTRP (NCT02210871). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210871	A1 (Population)
276	NCT03010475	Novo Nordisk A/S (2017): 2015-003908-23 NN9924-4250 U1111-1173-8618 - A Trial Investigating the Effect of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Furosemide and Rosuvastatin in Healthy Subjects. - WHO ICTRP (NCT03010475). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03010475	A1 (Population)
277	NCT00833716	Novo Nordisk A/S (2009): NN9535-3616 - An Open-label Trial Investigating the Pharmacokinetics and the Tolerability of NN9535 in Subjects With Normal Renal Function and Various Degrees of Impaired Renal Function - WHO ICTRP (NCT00833716). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833716	A6 (Dauer)
278	NCT01572753	Novo Nordisk A/S (2012): 2010-019653-17 NN9924-3794 U1111-1120-6776 - A Single Centre, Multiple Dose, Open Label Randomised Trial to Evaluate the Effect of Post Dose Meal Timings and the Effect of Volume of Water With Dosing on the Pharmacokinetic Properties of Oral Semaglutide in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01572753). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01572753	A1 (Population)
279	NCT02057250	Sanofi (2014): 2012-004339-21 MSC12665 U1111-1130-9931 - A Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Usability Study Of The Sarilumab Auto-Injector Device And A Prefilled Syringe In Patients With Moderate To Severe Active Rheumatoid Arthritis Who Are Candidates For Anti-IL6R Therapy - WHO ICTRP (NCT02057250). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057250	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
280	NCT03144271	Novo Nordisk A/S (2017): 2007-000303-15 NN9535-1820 U1111-1193-6996 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Escalation Trial of Single Subcutaneous Doses of NNC 0113-0217 to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT03144271). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03144271	A1 (Population)
281	NCT01324505	Novo Nordisk A/S (2011): 2010-022435-11 NN9535-3819 U1111-1119-2214 - An Open-label, One-sequence Cross-over, Single Centre Trial Investigating the Influence of Semaglutide on Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in an Oral Contraceptive Combination Drug After Multiple Dose Administration of Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT01324505). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01324505	A6 (Dauer)
282	NCT01930188	Novo Nordisk A/S (2013): 132366 2012-004827-19 CTRI/2014/05/004626 NN9535-3626 U1111-1135-8730 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin and/or TZD in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAINâ„¢ 2 - vs. DPP-4 Inhibitor) - WHO ICTRP (NCT01930188). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01930188	A3 (Komparator)
283	2017-003473-34	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4376 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity who have reached target dose during run-in period - WHO ICTRP (2017-003473-34). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003473-34-FR	A1 (Population)
284	NCT01885208	Novo Nordisk A/S (2013): 2012-004826-92 NN9535-3624 U1111-1135-8647 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Exenatide ER 2.0 mg Once-weekly as add-on to 1-2 Oral Antidiabetic Drugs (OADs) in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAINâ„¢ 3 - vs. QW GLP-1) - WHO ICTRP (NCT01885208). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01885208	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
285	NCT02305381	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-004502-26 JapicCTI-142729 NN9535-3627 U1111-1149-3738 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to Basal Insulin Alone or Basal Insulin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02305381). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02305381	A2 (Intervention)
286	NCT02014259	Novo Nordisk A/S (2013): 2013-000682-36 NN9924-4079 U1111-1139-4281 - Investigation of Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Various Degrees of Impaired Renal Function Compared to Subjects With Normal Renal Function - WHO ICTRP (NCT02014259). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02014259	A1 (Population)
287	NCT02212067	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-002173-22 NN9535-3635 U1111-1143-1206 - A Single-centre, Randomised, Double-blind, Multiple-dose, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Investigating the Effects of Semaglutide on ÃŸ-cell Function in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02212067). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02212067	A6 (Dauer)
288	NCT02079870	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-000012-24 NN9535-3685 U1111-1138-2039 - A Single-centre, Randomised, Double-blind Two-period Cross-over Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Energy Intake, Appetite Sensations, Postprandial Glucose and Triglyceride Metabolism and Gastric Emptying in Obese Subjects Compared With Placebo - WHO ICTRP (NCT02079870). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02079870	A1 (Population)
289	NCT02207374	Novo Nordisk A/S (2014): JapicCTI-142640 NN9535-4091 U1111-1140-3081 - Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly in Monotherapy or in Combination With One OAD in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Insufficiently Controlled on Diet/Exercise Therapy or OAD Monotherapy - WHO ICTRP (NCT02207374). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207374	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
290	NCT02022254	Novo Nordisk A/S (2013): 2012-005072-33 NN9535-3817 U1111-1136-6442 - An Open-label, One-sequence Cross Over, Single Centre Trial, Investigating the Influence of Semaglutide on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin and Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02022254). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02022254	A1 (Population)
291	NCT02060266	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-001769-18 NN9535-3789 U1111-1142-0810 - A Single Centre, Open Label Trial Investigating the Absorption, Metabolism and Excretion After a Single Subcutaneous Dose of [3H]-Semaglutide in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT02060266). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060266	A1 (Population)
292	2017-003414-10	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4374 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes - WHO ICTRP (2017-003414-10). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003414-10-ES	A2 (Intervention)
293	NCT02648204	Novo Nordisk A/S (2016): 2014-005375-91 NN9535-4216 U1111-1164-8495 - Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Dulaglutide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02648204). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648204	A3 (Komparator)
294	2015-005622-19	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4233 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with diet and exercise only. A 26-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial - WHO ICTRP (2015-005622-19). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005622-19-BG	A2 (Intervention)
295	2015-005326-19	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4234 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes and moderate renal impairment. A 26-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial - PIONEER 5 â€“ renal impairment - WHO ICTRP (2015-005326-19). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005326-19-SE	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
296	NCT02243098	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-001288-22 NN9535-3818 U1111-1140-8551 - An Open-label, One-sequence Cross Over, Single Centre Trial, Investigating the Influence of Semaglutide on the Pharmacokinetics of Single Doses of Atorvastatin and Digoxin in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02243098). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243098	A1 (Population)
297	NCT02911870	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-002418-54 NN9924-4247 U1111-1170-7054 - A Thorough QTc Trial Evaluating the Effect of SNAC on Cardiac Repolarisation in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT02911870). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02911870	A1 (Population)
298	NCT02147431	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-002751-15 NN9535-3684 U1111-1144-7019 - A Randomised, Single-centre, Double-blind, Cross-over Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Hypoglycaemic Counter-regulation Compared to Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02147431). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02147431	A6 (Dauer)
299	2017-003726-32	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4378 - Two-year effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - WHO ICTRP (2017-003726-32). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003726-32-HU	A1 (Population)
300	NCT02249871	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-005513-12 NN9924-4141 U1111-1151-5077 - A Trial Investigating the Influence of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02249871). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02249871	A1 (Population)
301	NCT03086330	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-000904-27 JapicCTI-173542 NN9535-4269 U1111-1180-1213 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to SGLT-2i in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. A 30-week Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03086330). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03086330	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
302	NCT02254291	Novo Nordisk A/S (2014): JapicCTI-142663 NN9535-4092 U1111-1140-5334 - Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly Versus Sitagliptin Once Daily, Both as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02254291). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254291	A2 (Intervention)
303	NCT02557620	Novo Nordisk A/S (2015): 2014-005171-84 NN9535-4215 U1111-1164-2741 - A Randomised, Double-blind, Placebo Controlled, Double Dummy, Single-centre Trial in Healthy Subjects Comparing the Steady-state Exposure of Semaglutide Administered Subcutaneously Once Daily to Semaglutide Administered Subcutaneously Once Weekly - WHO ICTRP (NCT02557620). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02557620	A1 (Population)
304	2016-000904-27	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4269 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add on to SGLT-2i in subjects with type 2 diabetes mellitus. A 30-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial - SUSTAIN 9 â€“ Add-on to SGLT-2i - WHO ICTRP (2016-000904-27). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000904-27-AT	A2 (Intervention)
305	NCT03288740	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-3686 U1111-1149-6572 - A Single-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Trial to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Semaglutide in Healthy Chinese Subjects - WHO ICTRP (NCT03288740). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03288740	A1 (Population)
306	NCT04061200	Steno Diabetes Center Copenhagen (2019): 2019-003175-19 - Renal Effects of Treatment With Empagliflozin Alone or in Combination With Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria - A Double Blinded, Randomised, Placebo Controlled, Parallel, Single Center Study - WHO ICTRP (NCT04061200). Stand des Eintrags: 02.09.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04061200	A7 (Publikationstyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
307	NCT02146079	Novo Nordisk A/S (2014): JapicCTI-142550 NN9535-3634 U1111-1147-6660 - A Single-centre, Parallel-group, Randomised, Double-blind, Placebocontrolled, Multiple-dose Trial to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and the Safety and Tolerability of Semaglutide in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects - WHO ICTRP (NCT02146079). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02146079	A1 (Population)
308	NCT02064348	Novo Nordisk A/S (2014): 2012-005073-31 NN9535-3652 U1111-1136-6455 - A Thorough QTc Evaluation of the Effect of Semaglutide on Cardiac Repolarisation in Healthy Subjects: A Randomised, Double-Blind,Placebo-Controlled, Three-Arm Parallel Trial With a Nested Cross-Over Design for Positive Control With Moxifloxacin Administration - WHO ICTRP (NCT02064348). Stand des Eintrags: 02.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064348	A1 (Population)
309	NCT01037582	Novo Nordisk A/S (2009): 2009-012366-31 NN9924-3691 U1111-1112-7564 - Investigation on Safety, Tolerability and Bioavailability of Oral NN9924 in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01037582). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01037582	A1 (Population)
310	NCT01686945	Novo Nordisk A/S (2012): 2012-000361-20 NN9924-3991 U1111-1127-4408 - Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects and Male Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT01686945). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01686945	A1 (Population)
311	2017-003726-32	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4378 - Two-year effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - WHO ICTRP (2017-003726-32). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003726-32-ES	A1 (Population)
312	NCT02920385	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005558-36 NN9924-4279 U1111-1177-2807 - A Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Levothyroxine and the Influence of Co-administered Tablets on the Pharmacokinetics of Semaglutide Administered Orally in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02920385). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02920385	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
313	2015-005209-36	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4223 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Empagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. - WHO ICTRP (2015-005209-36). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005209-36-HU	Kein Ausschlussgrund (Studie eingeschlossen)
314	NCT02773381	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-003998-14 NN9924-4248 U1111-1174-1070 - A Trial Investigating the Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo on Postprandial Glucose and Triglyceride Metabolism, Energy Intake, Appetite Sensations and Gastric Emptying in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02773381). Stand des Eintrags: 02.10.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02773381	A6 (Dauer)
315	NCT03789578	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-004538-27 NN1535-4359 U1111-1204-8233 - A Trial to Investigate Single Dose Pharmacokinetics of NNC0148-0287sema in a Fixed Ratio Compared With Insulin 287 and Semaglutide Given Separately in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03789578). Stand des Eintrags: 04.11.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03789578	A6 (Dauer)
316	NCT02877355	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-004534-10 NN9924-4267 U1111-1175-5246 - Investigation of the Effect of Upper Gastrointestinal Disease on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02877355). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877355	A4 (Endpunkte)
317	NCT01720446	Novo Nordisk A/S (2012): 2012-002839-28 NN9535-3744 U1111-1131-7227 - A Long-term, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multinational, Multi-centre Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAINâ„¢ 6 - Long-term Outcomes) - WHO ICTRP (NCT01720446). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01720446	A1 (Population)
318	NCT03659682	Oslo University Hospital (2018): 120262PARK - Effect of GLPIR Stimulation on Neuroprotection and Inflammation in Parkinson's Disease - WHO ICTRP (NCT03659682). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03659682	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
319	NCT03136484	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-000989-35 NN9535-4270 U1111-1180-3651 - Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Canagliflozin as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03136484). Stand des Eintrags: 01.12.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136484	A3 (Komparator)
320	JPRN-JapicCTI-194598	Novo Nordisk Pharma Ltd. (2019): NCT03811574 - Effect and safety of NN9535 in weight management (NN9536-4382) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-194598). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194598	A1 (Population)
321	NCT03842202	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-002497-42 NN9536-4455 U1111-1215-9915 - Effect of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly on Gastric Emptying in Subjects With Obesity - WHO ICTRP (NCT03842202). Stand des Eintrags: 01.11.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03842202	A1 (Population)
322	2017-003436-36	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4373 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - WHO ICTRP (2017-003436-36). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003436-36-GB	A1 (Population)
323	NCT02016911	Novo Nordisk A/S (2013): 2013-000550-21 NN9924-4082 U1111-1139-1272 - Investigation of Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide (NNC0113-0217) in Subjects With Mild, Moderate and Severe Degrees of Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function - WHO ICTRP (NCT02016911). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02016911	A1 (Population)
324	NCT02054897	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-000632-94 JapicCTI-142442 NN9535-3623 U1111-1139-3090 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo in Drug-naÃ¯ve Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02054897). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054897	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
325	NCT03191396	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-004965-22 NN9535-4339 U1111-1190-5868 - Efficacy and Safety of Semaglutide 1.0 mg Once-weekly Versus Liraglutide 1.2 mg Once-daily as add-on to 1-3 Oral Anti-diabetic Drugs (OADs) in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03191396). Stand des Eintrags: 09.09.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03191396	A3 (Komparator)
326	NCT04126603	Sabyasachi Sen (2019): NCR191206 - Impact of Semaglutide (Long Acting GLP1 Agonist) on Peripheral Blood Derived CD34+ Endothelial Cells (EPCs) and Subcutaneous Fat Derived Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) in Type 2 Diabetes Subjects - WHO ICTRP (NCT04126603). Stand des Eintrags: 02.10.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04126603	A7 (Publikationstyp)
327	2018-004484-31	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-004484-31-GB NN9931-4492 - Investigation of efficacy and safety of semaglutide s.c. once-weekly versus placebo in subjects with non-alcoholic steatohepatitis and compensated liver cirrhosis - WHO ICTRP (2018-004484-31). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004484-31-ES	A1 (Population)
328	2015-005210-30	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4224 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Liraglutide and versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. - WHO ICTRP (2015-005210-30). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005210-30-SK	A3 (Komparator)
329	2018-002590-22	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4338 - China multi-regional clinical trial: Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with diet and exercise only - PIONEER 11 - WHO ICTRP (2018-002590-22). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002590-22-HU	A2 (Intervention)
330	2014-003196-39	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4191 - Dose-finding of semaglutide administered subcutaneously once daily versus placebo and liraglutide in subjects with type 2 diabetes - WHO ICTRP (2014-003196-39). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003196-39-GB	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
C331	NCT01074411	National Cancer Institute (NCI) (2010): CDR0000665312 GOG-9924 NCI-2011-02014 U10CA027469 U10CA180868 - A Phase I Pharmacokinetic Study of Intraperitoneal CTEP-Supplied Agent Bortezomib (PS-341, NSC 681239) and Carboplatin (NSC# 241240) in Patients With Persistent or Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer - WHO ICTRP (NCT01074411). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074411	A1 (Population)
332	NCT02461589	Novo Nordisk A/S (2015): 2014-003196-39 NN9535-4191 U1111-1159-4923 - Dose-finding of Semaglutide Administered Subcutaneously Once Daily Versus Placebo and Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02461589). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02461589	A2 (Intervention)
333	2017-003219-20	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4386 - Effect of semaglutide once-weekly versus insulin aspart three times daily, both as add on to - WHO ICTRP (2017-003219-20). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003219-20-SI	A7 (Publikationstyp)
334	NCT03707990	Novo Nordisk A/S (2018): NN9775-4398 U1111-1212-3615 - A First Human Dose Trial Investigating Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Doses of NNC0165-1875 as Monotherapy and in Combination With Semaglutide in Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT03707990). Stand des Eintrags: 03.09.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03707990	A1 (Population)
335	NCT04007107	Novo Nordisk A/S (2019): 2019-002284-10 INS-4582 U1111-1233-9590 - A Trial to Compare the Injection Site Pain Experience of 0.25 mg Semaglutide sc Administered by 2 Different Products - WHO ICTRP (NCT04007107). Stand des Eintrags: 03.09.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007107	A6 (Dauer)
336	NCT02863419	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005210-30 NN9924-4224 U1111-1176-6029 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Liraglutide and Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT02863419). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02863419	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
337	NCT03015220	Novo Nordisk A/S (2017): JapicCTI-173485 NN9924-4282 U1111-1181-4133 - Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide Both in Combination With One OAD in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03015220). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015220	A3 (Komparator)
338	2016-000988-16	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4280 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus treated with insulin - A 52-week, randomised, placebo-controlled trial, double-blinded during the initial 26 weeks - WHO ICTRP (2016-000988-16). Stand des Eintrags: 02.11.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000988-16-GR	A2 (Intervention)
339	NCT03638778	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-005023-24 NN9924-4427 U1111-1206-6210 - A Trial Comparing Exposure of Semaglutide When Dosing New Formulations of Oral Semaglutide to Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT03638778). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03638778	A1 (Population)
340	NCT03018028	Novo Nordisk A/S (2017): JapicCTI-173489 NN9924-4281 U1111-1181-4048 - Dose-response, Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Placebo and Versus Liraglutide, All as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03018028). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03018028	A2 (Intervention)
341	2017-003219-20	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003219-20-SK NN9535-4386 - A research study to compare semaglutide to insulin aspart, when taken together with metformin and insulin glargine, in people with type 2 diabetes - WHO ICTRP (2017-003219-20). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003219-20-EE	A3 (Komparator)
342	NCT04200625	University of Miami (2019): 20190944 - Effects of Semaglutide vs Dulaglutide on Epicardial Adipose Tissue Thickness in Subjects With Type 2 Diabetes and Obesity - WHO ICTRP (NCT04200625). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04200625	A4 (Endpunkte)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
343	NCT03611322	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-005127-25 NN9535-4429 U1111-1206-9372 - A Trial to Compare Pharmacokinetic Properties of Semaglutide Following Subcutaneous Administration of Semaglutide 1 mg by the DV3372 Device and by the PDS290 Semaglutide Pen-injector - WHO ICTRP (NCT03611322). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03611322	A6 (Dauer)
344	NCT02070510	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-001087-39 NN9924-4065 U1111-1140-3741 - An Open-label, Single Arm, Sequential, Single Centre Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide (NNC0113-0217) on Pharmacokinetics of Lisinopril and Warfarin in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02070510). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070510	A1 (Population)
345	NCT02249910	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-004820-12 NN9924-4145 U1111-1150-0801 - An Open-label, Single Arm, Sequential, Single Centre Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on Pharmacokinetics of Metformin and Digoxin in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02249910). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02249910	A1 (Population)
346	NCT03466567	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-002498-21 NN9924-4394 U1111-1197-9088 - A Trial Investigating the Effect of Probenecid and Ciclosporin on the Pharmacokinetics of SNAC in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT03466567). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03466567	A1 (Population)
347	NCT04019197	Case Western Reserve University (2019): R01DK121619 STUDY20190121 - Effects of GLP-l Receptor Agonists on Cardiometabolic Alterations in HIV-associated Lipohypertrophy - WHO ICTRP (NCT04019197). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04019197	A1 (Population)
348	2018-004529-96	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-004529-96-CZ NN9535-4506 - Efficacy and safety of semaglutide 2.0 mg s.c. once-weekly compared to semaglutide 1.0 mg s.c. once-weekly in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN FORTE - WHO ICTRP (2018-004529-96). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004529-96-BG	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
349	2016-000988-16	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4280 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus treated with insulin - A 52-week, randomised, placebo-controlled trial, double-blinded during the initial 26 weeks - PIONEER 8 - WHO ICTRP (2016-000988-16). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000988-16-FR	A2 (Intervention)
350	NCT01923181	Novo Nordisk A/S (2013): 2012-004994-16 NN9924-3790 U1111-1136-4716 - Multiple Dose Trial Examining Dose Range, Escalation and Efficacy of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT01923181). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01923181	A2 (Intervention)
351	NCT02692716	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-003563-10 NL56580.091.16 NN9924-4221 U1111-1173-0750 - A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02692716). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02692716	A1 (Population)
352	2017-003380-35	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003380-35-BG EX9536-4388 - SELECT - Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity - SELECT - WHO ICTRP (2017-003380-35). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003380-35-NL	A1 (Population)
353	NCT04175665	LMC Diabetes & Endocrinology Ltd. (2019): SPARE - Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes: Real-world Analysis in the Canadian LMC Diabetes Registry: The SPARE Study - WHO ICTRP (NCT04175665). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04175665	A5 (keine RCT)
354	2017-003219-20	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4386 - Effect of semaglutide once-weekly versus insulin aspart three times daily, both as add on to - WHO ICTRP (2017-003219-20). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003219-20-SK	A7 (Publikationstyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
355	NCT04143945	Novo Nordisk A/S (2019): 2019-003654-83 INS-4603 U1111-1239-7955 - A Trial to Compare the Injection Site Pain Experience of 0.25 mg Semaglutide B and Semaglutide D Administered sc - WHO ICTRP (NCT04143945). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04143945	A6 (Dauer)
356	NCT04174755	University College Dublin (2019): SWIFT Study - Semaglutide's Efficacy in Achieving Weight Loss for Those With HIV - WHO ICTRP (NCT04174755). Stand des Eintrags: 06.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04174755	A1 (Population)
357	NCT04012255	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-003923-13 NN9536-4475 U1111-1221-9644 - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide Formulations With the DV3396 Pen-injector and With the PDS290 Pen-injector in Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT04012255). Stand des Eintrags: 04.11.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04012255	A1 (Population)
358	2016-000904-27	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4269 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add on to SGLT-2i in subjects with type 2 diabetes mellitus. A 30-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial - SUSTAIN 9 â€“ Add-on to SGLT-2i - WHO ICTRP (2016-000904-27). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000904-27-NO	A2 (Intervention)
359	NCT03919929	University of Colorado, Denver (2019): 19-0636 1R01DK120612-01A1 - Treating PCOS With Semaglutide vs Active Lifestyle Intervention - WHO ICTRP (NCT03919929). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03919929	A1 (Population)
360	NCT04074161	Novo Nordisk A/S (2019): NN9536-4576 U1111-1233-0977 - Effect and Safety of Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Once Weekly Compared to Liraglutide 3.0 mg Once Daily on Weight Management in Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT04074161). Stand des Eintrags: 02.05.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04074161	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
361	2019-000781-38	Aarhus University Hospital (2019): sempa1 - - WHO ICTRP (2019-000781-38). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000781-38-DK	A7 (Publikationstyp)
362	2012-002839-28	Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-3744 - A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes - SUSTAINâ„¢ 6 â€“ Long term outcomes - WHO ICTRP (2012-002839-28). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002839-28-GB	A1 (Population)
363	NCT03357380	Novo Nordisk A/S (2017): 2017-001193-42 NN9931-4381 U1111-1194-3900 - A Trial Investigating the Effect of Subcutaneous Semaglutide on Liver Fibrosis Assessed by Magnetic Resonance Elastography in Subjects With Non-alcoholic Fatty Liver Disease - WHO ICTRP (NCT03357380). Stand des Eintrags: 01.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03357380	A1 (Population)
364	NCT04238962	Novo Nordisk A/S (2020): 2019-003477-25 NN9535-4601 U1111-1239-1473 - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between the Semaglutide D Formulation for the DV3396 Pen-Injector and the Formulation for the PDS290 Pen-Injector Following Subcutaneous Administration of 2 mg Semaglutide - WHO ICTRP (NCT04238962). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04238962	A2 (Intervention)
365	2015-005593-38	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4257 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation versus Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. A 52 week Randomised, Open-label, Active-controlled Trial with a 52-week Extension Phase - PIONEER 7 â€“ Flexible dose adjustment - WHO ICTRP (2015-005593-38). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005593-38-BE	A3 (Komparator)
366	NCT03631186	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4443 U1111-1207-6039 - SURE SWITZERLAND: A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03631186). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631186	A5 (keine RCT)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
367	NCT03693430	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003726-32 NN9536-4378 U1111-1202-1740 - Two-year Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly in Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT03693430). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693430	A1 (Population)
368	NCT00696657	Novo Nordisk A/S (2008): 2007-003956-12 NN9535-1821 - Investigation of Safety and Efficacy of Five Doses of Semaglutide Versus Placebo and Open-label Liraglutide, as Add on Therapy, in Subjects Diagnosed With Type 2 Diabetes Currently Treated With Metformin or Controlled With Diet and Exercise A 12 Week Multi-centre, Multi National, Double-blind, Placebo-controlled, Randomised, Nine Armed Parallel Group, Dose Finding Trial - WHO ICTRP (NCT00696657). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696657	A6 (Dauer)
369	NCT03899402	State University of New York at Buffalo (2019): 1987 STUDY00002775 - Triple Therapy for Type 1 Diabetes With Insulin, Semaglutide, and Dapagliflozin - WHO ICTRP (NCT03899402). Stand des Eintrags: 01.10.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03899402	A1 (Population)
370	NCT03548935	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003436-36 NN9536-4373 U1111-1200-8053 - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly in Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT03548935). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03548935	A1 (Population)
371	2017-003473-34	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4376 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity who have reached target dose during run-in period - WHO ICTRP (2017-003473-34). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003473-34-SE	A1 (Population)
372	2018-002431-18	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-002431-18-GB NN9536-4451 - A research study on how well semaglutide works in adolescents with overweight or obesity - WHO ICTRP (2018-002431-18). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002431-18-AT	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
373	2015-001351-71	Novo Nordisk A/S (2015): NN9924-4222 - Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes - PIONEER 3 - WHO ICTRP (2015-001351-71). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001351-71-DE	A3 (Komparator)
374	NCT04109508	Novo Nordisk A/S (2019): 2019-002010-40 NN9924-4564 U1111-1233-0878 - A Comparative Bioavailability Trial of Steady State Semaglutide Exposure With the Current Formulation (Semaglutide) and a New Formulation (Semaglutide C) of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT04109508). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04109508	A1 (Population)
375	2019-003654-83	Novo Nordisk A/S (2019): INS-4603 - A TRIAL TO COMPARE THE INJECTION SITE PAIN EXPERIENCE OF 0.25 MG SEMAGLUTIDE B AND SEMAGLUTIDE D ADMINISTERED SC - WHO ICTRP (2019-003654-83). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003654-83-NL	A6 (Dauer)
376	NCT04097600	Novo Nordisk A/S (2019): 2019-000279-17 NN9924-4486 U1111-1226-6257 - A Comparative Bioavailability Trial of Steady State Semaglutide Exposure With the Current Formulation (Semaglutide) and a New Formulation (Semaglutide D) of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT04097600). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04097600	A1 (Population)
377	2017-003414-10	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4374 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes - WHO ICTRP (2017-003414-10). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003414-10-GB	A1 (Population)
378	2016-000989-35	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4270 - Efficacy and safety of semaglutide versus canagliflozin as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN 8 â€“ semaglutide versus canagliflozin - WHO ICTRP (2016-000989-35). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000989-35-SE	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
379	2015-003563-10	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4221 - A trial investigating the cardiovascular safety of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - PIONEER 6 â€“ Cardiovascular outcomes - WHO ICTRP (2015-003563-10). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003563-10-GB	A1 (Population)
380	NCT03598621	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003437-29 NN9535-4387 U1111-1200-8075 - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide Formulations for the DV3372 Device and the Formulation for the PDS290 Semaglutide Pen-injector - WHO ICTRP (NCT03598621). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03598621	A6 (Dauer)
381	NCT02827708	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005326-19 NN9924-4234 U1111-1176-9230 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment - WHO ICTRP (NCT02827708). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02827708	A2 (Intervention)
382	2016-004965-22	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-004965-22-SI NN9535-4339 - Efficacy and safety of semaglutide 1.0 mg once-weekly versus liraglutide 1.2 mg once-daily as add-on to 1-3 oral anti-diabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN 10 - WHO ICTRP (2016-004965-22). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004965-22-FR	A2 (Intervention)
383	2018-002878-50	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4321 - Effect of semaglutide versus placebo on the progression of renal impairment in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease - FLOW - WHO ICTRP (2018-002878-50). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002878-50-GB	A7 (Publikationstyp)
384	NCT02849080	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005593-38 NN9924-4257 U1111-1177-5103 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT02849080). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02849080	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
385	NCT04189848	Novo Nordisk A/S (2019): 2019-83003844-57 NN9535-4648 U1111-1241-0348 - A Trial to Complare the Injection Site Pain Experience of Semaglutide 0.25 mg and Dulaglutide 0.75 mg Administered sc - WHO ICTRP (NCT04189848). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04189848	A6 (Dauer)
386	NCT03987451	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-004484-31 NN9931-4492 U1111-1224-4062 - Investigation of Efficacy and Safety of Semaglutide s.c. Once-weekly Versus Placebo in Subjects With Non-alcoholic Steatohepatitis and Compensated Liver Cirrhosis - WHO ICTRP (NCT03987451). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987451	A1 (Population)
387	NCT02568553	National Cancer Institute (NCI) (2015): 9924 NCI-2015-01640 PHI-79 UM1CA186644 UM1CA186717 - A Phase I Trial of the Combination of Lenalidomide and Blinatumomab in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkins Lymphoma (NHL) - WHO ICTRP (NCT02568553). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02568553	A1 (Population)
388	NCT04067999	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4368 U1111-1217-3546 - SURE SPAIN: A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT04067999). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04067999	A5 (keine RCT)
389	NCT04152915	Novo Nordisk A/S (2019): 2019-002588-92 NN9535-4588 U1111-1235-3506 - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide D Formulations for the DV3396 Pen-Injector and the Formulation for the PDS290 Semaglutide Pen-Injector - WHO ICTRP (NCT04152915). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04152915	A5 (keine RCT)
390	2018-004484-31	Novo Nordisk A/S (2019): NN9931-4492 - Investigation of efficacy and safety of semaglutide s.c. once-weekly versus placebo in subjects with non-alcoholic steatohepatitis and compensated liver cirrhosis - WHO ICTRP (2018-004484-31). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004484-31-GB	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
391	2018-002589-38	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4309 - PIONEER 12 China multi-regional clinical trial: Efficacy and safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with metformin - PIONEER 12 - WHO ICTRP (2018-002589-38). Stand des Eintrags: 03.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002589-38-CZ	A7 (Publikationstyp)
392	2017-003436-36	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003436-36-GB NN9536-4373 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - WHO ICTRP (2017-003436-36). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003436-36-DK	A1 (Population)
393	NCT03600480	Novo Nordisk A/S (2018): NN9838-4395 U1111-1203-6796 - Investigation of Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Dosing of NNC0174-0833 in Combination With Semaglutide in Subjects Being Overweight or With Obesity - WHO ICTRP (NCT03600480). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03600480	A1 (Population)
394	2017-003619-20	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003619-20-GB NN9535-4352 - Long-term effects of semaglutide on diabetic retinopathy in subjects with type 2 diabetes - FOCUS - WHO ICTRP (2017-003619-20). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003619-20-SK	A7 (Publikationstyp)
395	2019-004234-42	Novo Nordisk A/S (2020): 2019-004234-42-FI NN9535-4650 - Effect and safety of two different dose-escalation regimens for once-weekly semaglutide s.c. in subjects with type 2 diabetes mellitus previously treated with GLP-1 RAs - SUSTAIN SWITCH - WHO ICTRP (2019-004234-42). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004234-42-AT	A7 (Publikationstyp)
396	NCT03061214	Novo Nordisk A/S (2017): CTR20161003 NN9535-4114 U1111-1149-0432 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. A 30-week Randomised, Double-blind, Double-dummy, Active-controlled, Parallel-group, Multi-centre and Multi-national Trial - WHO ICTRP (NCT03061214). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061214	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
397	NCT03985384	Lundquist Institute for Biomedical Innovation at Harbor-UCLA Medical Center (2019): 22174-01 - Effect of Semaglutide on Coronary Atherosclerosis Plaque Progression in Type 2 Diabetics - WHO ICTRP (NCT03985384). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03985384	A7 (Publikationstyp)
398	NCT03021187	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-000988-16 JapicCTI-173508 NN9924-4280 U1111-1180-3637 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Insulin. A 52-week, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial (PIONEER 8 - Insulin add-on) - WHO ICTRP (NCT03021187). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021187	A2 (Intervention)
399	NCT03884075	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (2019): 19-DK-0072 190072 - Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, the Hepatic Response to Oral Glucose, and the Effect of Semaglutide (NAFLD HEROES) - WHO ICTRP (NCT03884075). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03884075	A1 (Population)
400	CTRI/2017/02/007841	Novo Nordisk India Private Ltd (2017): NN9924-4221 ver 3.0 dated 12 February 2016 U1111-1173-0750 - Cardiovascular outcomes - WHO ICTRP (CTRI/2017/02/007841). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007841	A1 (Population)
401	NCT04451837	Region Skane (2020): DIAB1 - Semaglutide and Dapagliflozin in Diabetic Patients With Different Pathophysiology - WHO ICTRP (NCT04451837). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04451837	A7 (Publikationstyp)
402	DRKS00005418	Novo Nordisk (2016): 2012-002839-28 NCT01720446 NN9535-3744 U1111-1131-7227 - A Long-term, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multinational, Multi-centre Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAINâ„¢ 6 - Long-term Outcomes) - SUSTAINâ„¢ 6 - WHO ICTRP (DRKS00005418). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005418	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
403	CTRI/2017/08/009535	AstraZeneca AB (2017): D169AC00001, Version 2.0 dated 26 Sep 2017 - A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease - WHO ICTRP (CTRI/2017/08/009535). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009535	A7 (Publikationstyp)
404	NCT04287179	Novo Nordisk A/S (2020): 2019-004234-42 NN9535-4650 U1111-1242-5426 - Effect and Safety of Two Different Dose-escalation Regimens for Once-weekly Semaglutide s.c. in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Previously Treated With GLP-1 RAs - WHO ICTRP (NCT04287179). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04287179	A6 (Dauer)
405	NCT03724981	Eli Lilly and Company (2018): 17155 H9X-MC-B021 - Crossover Study Comparing the Dulaglutide (Trulicity) Pen and the Semaglutide (Ozempic) Pen - WHO ICTRP (NCT03724981). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724981	A6 (Dauer)
406	2017-003414-10	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003414-10-GB NN9536-4374 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes - WHO ICTRP (2017-003414-10). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003414-10-GR	A2 (Intervention)
407	NCT02508012	University Hospital, Montpellier (2015): UF 9535 - Medico-economic Evaluation of the Therapeutic Drug Monitoring of Anti-TNF Agents in the Management of Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Anti-TNFalpha Biotherapy. - WHO ICTRP (NCT02508012). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508012	A1 (Population)
408	NCT03457012	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4428 U1111-1205-5853 - SURE CANADA: A Multi-centre, Prospective, Noninterventional Study Investigating the Effectiveness of Once Weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03457012). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457012	A5 (keine RCT)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
409	CTRI/2008/091/000031	Novo Nordisk AS (2009): NCT00696657 NN9535 1821 - A dose finding trial establishing efficacy and safety of NN9535 in comparison with placebo and liraglutide in type 2 diabetes - WHO ICTRP (CTRI/2008/091/000031). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2008/091/000031	A2 (Intervention)
410	NCT04187300	Novo Nordisk A/S (2019): 2019-002909-21 NN9536-4590 U1111-1236-7697 - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide Formulation D With the DV3396 Pen-injector and Formulation B With the PDS290 Pen-injector in Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT04187300). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187300	A1 (Population)
411	JPRN-UMIN000040044	Yokosuka Kyosai Hospital (2020): B181004006 - Effects of switching from Liraglutide to Semaglutide or Dulaglutide in patients with type 2 diabetes:a randomized controlled study - Effects of switching from Liraglutide to Semaglutide or Dulaglutide in patients with type 2 diabetes:a randomized controlled study - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000040044). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040044	A7 (Publikationstyp)
412	NCT04216589	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2019): 38453 ACTG A5371 - A Single-Arm, Open-Label, Pilot Study of Semaglutide for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), a Metabolic Syndrome With Insulin Resistance, Increased Hepatic Lipids, and Increased Cardiovascular Disease Risk (The SLIM LIVER Study) - WHO ICTRP (NCT04216589). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216589	A1 (Population)
413	NCT04469855	Novo Nordisk A/S (2020): NN9535-4347 U1111-1187-9072 - Post-Marketing Surveillance (Special Use-results Surveillance) on Long-term Use With OzempicÂ®. A Multi-centre, Open-label, Non-interventional Post-marketing Study to Investigate the Long-term Safety and Effectiveness of OzempicÂ® (Semaglutide) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Under Normal Clinical Practice Condition - WHO ICTRP (NCT04469855). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04469855	A5 (keine RCT)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
414	CTRI/2014/09 /005033	Novo Nordisk AS (2014): 2013-004392-12 NN9535 3625ver 2.0 dated 05 Feb 2014 U1111-1146-0211 - Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naÃƒÂ¯ve subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN 4 - WHO ICTRP (CTRI/2014/09/005033). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/09/005033	A3 (Komparator)
415	NCT04263415	University Medical Centre Ljubljana (2020): sema in PCOS - The Effects of Semaglutide on Modulation of Taste Sensitivity, Tongue Tissue Transcriptome, Gastric Emptying and Central Neural Responses in Women With PCOS and Obesity: a Randomized, Single-blind, Placebo-controlled Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT04263415). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04263415	A1 (Population)
416	NCT02607865	Novo Nordisk A/S (2015): 2015-001351-71 JAPIC NN9924-4222 U1111-1168-4339 - Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02607865). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607865	A3 (Komparator)
417	2016-000685-39	Novo Nordisk A/S (2016): NN9931-4296 - Investigation of efficacy and safety of three dose levels of subcutaneous semaglutide once daily versus placebo in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. - WHO ICTRP (2016-000685-39). Stand des Eintrags: 08.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000685-39-GB	A1 (Population)
418	CTRI/2017/06 /008830	Novo Nordisk India Private Ltd (2017): 1111-1180-3637 NN9924-4280, Amendment No -2,version -3.0, dated 22 Nov 2016 - "Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Placebo - WHO ICTRP (CTRI/2017/06/008830). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008830	A2 (Intervention)
419	NCT04017832	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-002589-38 NN9924-4309 U1111-1188-1256 - China Multi-regional Clinical Trial: Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Metformin - WHO ICTRP (NCT04017832). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017832	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
420	NCT03574584	Novo Nordisk A/S (2018): NN9747-4261 U1111-1191-5147 - An Ascending Dose Trial Investigating Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Weekly Doses of NNC0165-1562 and Semaglutide in Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT03574584). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574584	A1 (Population)
421	CTRI/2017/07/009081	Novo Nordisk India Private Ltd (2017): NN9535-4270 ver 3.0, dated 19 Dec 2016 U1111-1180-3651 - Efficacy and safety of semaglutide versus canagliflozin as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. - WHO ICTRP (CTRI/2017/07/009081). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009081	A3 (Komparator)
422	NCT03574597	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003380-35 EX9536-4388 U1111-1200-5564 - SELECT - Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT03574597). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574597	A1 (Population)
423	NCT03689374	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003219-20 NN9535-4386 U1111-1200-0164 - Effect of Semaglutide Once-weekly Versus Insulin Aspart Three Times Daily, Both as Add on to Metformin and Optimised Insulin Glargine (U100) in Subjects With Type 2 Diabetes A 52-week, Multi-centre, Multinational, Open-label, Active-controlled, Two Armed, Parallel-group, Randomised Trial in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03689374). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03689374	A3 (Komparator)
424	NCT02863328	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005209-36 NN9924-4223 U1111-1176-6006 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT02863328). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02863328	Kein Ausschlussgrund (Studie eingeschlossen)
425	NCT03552757	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003414-10 NN9536-4374 U1111-1200-8148 - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly in Subjects With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03552757). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03552757	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
426	CTRI/2018/02/011670	Novo Nordisk AS (2018): NN9924-4222 ver 2.0 dated 24 Aug 2015 U1111-1168-4339 - Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/011670). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011670	A3 (Komparator)
427	NCT03987074	Gilead Sciences (2019): GS-US-454-5533 - A Proof of Concept, Open-Label Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Monotherapy and Combination Regimens in Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) - WHO ICTRP (NCT03987074). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987074	A1 (Population)
428	NCT02906930	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005622-19 JapicCTI-163384 NN9924-4233 U1111-1177-5112 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Diet and Exercise Only. - WHO ICTRP (NCT02906930). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906930	A2 (Intervention)
429	2016-004965-22	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4339 - Efficacy and safety of semaglutide 1.0 mg once-weekly versus liraglutide 1.2 mg once-daily as add-on to 1-3 oral anti-diabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN 10 - WHO ICTRP (2016-004965-22). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004965-22-SI	A3 (Komparator)
430	CTRI/2018/06/014512	Novo Nordisk AS (2018): NN9536-4374, version -2.0, dated 21 Dec 2017 U1111-1200-8148 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes. - WHO ICTRP (CTRI/2018/06/014512). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014512	A1 (Population)
431	2019-003844-57	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4648 - A TRIAL TO COMPARE THE INJECTION SITE PAIN EXPERIENCE OF SEMAGLUTIDE 0.25 MG AND DULAGLUTIDE 0.75 MG ADMINISTERED SC - WHO ICTRP (2019-003844-57). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003844-57-NL	A6 (Dauer)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
432	NCT03876015	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4366 U1111-1199-9050 - A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03876015). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03876015	A5 (keine RCT)
433	NCT03596450	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4416 U1111-1207-6474 - Long Term Comparative Effectiveness of Once Weekly Semaglutide Versus Standard of Care in a Real World Adult US Population With Type 2 Diabetes - a Randomized Pragmatic Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT03596450). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03596450	A5 (keine RCT)
434	NCT03648281	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4367 U1111-1204-5181 - SURE DENMARK/SWEDEN: A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03648281). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03648281	A5 (keine RCT)
435	NCT03611582	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4375 U1111-1200-8199 - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly as Adjunct to Intensive Behavioural Therapy in Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT03611582). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03611582	A1 (Population)
436	NCT04016974	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4303 U1111-1186-6753 - A Multiple-dose, Single-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Healthy Chinese Subjects - WHO ICTRP (NCT04016974). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04016974	A1 (Population)
437	2017-003619-20	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4352 - Long-term effects of semaglutide on diabetic retinopathy in subjects with type 2 diabetes - FOCUS - WHO ICTRP (2017-003619-20). Stand des Eintrags: 06.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003619-20-GB	A7 (Publikationstyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
438	NCT04228354	Novo Nordisk A/S (2020): 2019-004020-37 NN9536-4649 U1111-1241-6257 - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide Drug Product Concentrations 0.68 mg/mL and 1.0 mg/mL - WHO ICTRP (NCT04228354). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04228354	A2 (Intervention)
439	2020-000913-33	University of gothenburg (2020): DIAB1 - Semaglutide and dapagliflozin in diabetic patients with different pathophysiology - WHO ICTRP (2020-000913-33). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000913-33-SE	A7 (Publikationstyp)
440	NCT03712514	University Hospital, Montpellier (2018): UF 9536 - Dynamic Stabilization of the Upper Cervical Spine in a Cohort of Rugby's Players Via Ergometer (CervistabÂ©) - WHO ICTRP (NCT03712514). Stand des Eintrags: 01.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03712514	A1 (Population)
441	NCT02453711	Novo Nordisk A/S (2015): 2014-001540-38 NN9536-4153 U1111-1155-4660 - Investigation of Safety and Efficacy of Once-daily Semaglutide in Obese Subjects Without Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT02453711). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453711	A1 (Population)
442	NCT04447859	Tel-Aviv Sourasky Medical Center (2020): 0631-19 - A Randomized Controlled Open Label Pilot Study Examining the Safety of a 16 Week Flexible Titration Regimen vs. Label-recommended 8-week Semaglutide Titration Regimen - WHO ICTRP (NCT04447859). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04447859	A6 (Dauer)
443	2019-004234-42	Novo Nordisk A/S (2020): NN9535-4650 - Effect and safety of two different dose-escalation regimens for once-weekly semaglutide s.c. in subjects with type 2 diabetes mellitus previously treated with GLP-1 RAs - SUSTAIN SWITCH - WHO ICTRP (2019-004234-42). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004234-42-FI	A7 (Publikationstyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
444	CTRI/2016/05 /006917	Novo Nordisk India Private Ltd (2016): NN9535-4216 ver 1.0 dated 14 July 2015 U1111-1164-8495 - Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - A 40-weeks, randomised, multicentre, multinational, active-controlled, parallel groups, openlabel, four-armed trial (Sustain 7). - WHO ICTRP (CTRI/2016/05/006917). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006917	A3 (Komparator)
445	NCT04259801	Novo Nordisk A/S (2020): 2019-002857-44 NN9389-4536 U1111-1236-4114 - Investigation of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single and Multiple Doses of NNC0480-0389 in Combination With Semaglutide s.c. - WHO ICTRP (NCT04259801). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04259801	A6 (Dauer)
446	2018-004120-11	NHS Greater Glasgow and Clyde (2020): GN17DI706 - Triple Therapy for Type 1 Diabetes with Insulin, Semaglutide and Dapagliflozin - TTT1 study - WHO ICTRP (2018-004120-11). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004120-11-GB	A1 (Population)
447	CTRI/2017/09 /009924	Central TB Division Ministry of Health and Family Welfare (2017): NIL - Evaluation of Gene Xpert as compared to conventional methods in diagnosis of genital TB among infertile women. - WHO ICTRP (CTRI/2017/09/009924). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009924	A1 (Population)
448	CTRI/2017/09 /009931	Novartis Healthcare Pvt Ltd (2017): CINC424D2301-Protocol version 00 dated 14-Mar-2017 NCT03112603 - A phase III randomized open-label multi-center study of - WHO ICTRP (CTRI/2017/09/009931). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009931	A1 (Population)
449	NCT04383197	University of Copenhagen (2020): H-19008233 - Effects of 12 Weeks of Endurance Exercise Training Alone or in Combination With Glucagon Like Peptide 1 Receptor Agonist (GLP-1 RA) Treatment on Insulin Secretory Capacity in Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT04383197). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383197	A6 (Dauer)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
450	NCT03951753	Eli Lilly and Company (2019): 17091 2018-003343-37 I8F-MC-GPGT - The Effect of Tirzepatide on a and ÃŸ Cell Function and Insulin Sensitivity in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT03951753). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03951753	A2 (Intervention)
451	CTRI/2018/02/011714	Novo Nordisk AS (2018): 2012-002839-28 NCT01720446 NN9535-3744 ver 2.0 dated 02 Oct 2012 U1111-1131-7227 - A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes (SUSTAINÃ¢?Â¢ 6 Ã¢?? Long term outcomes) - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/011714). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011714	A2 (Intervention)
452	NCT04109547	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-002590-22 NN9924-4338 U1111-1188-1173 - China Multi-regional Clinical Trial: Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Diet and Exercise Only - WHO ICTRP (NCT04109547). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04109547	A2 (Intervention)
453	DRKS00007380	Novo Nordisk A/S (2016): 2013-004392-12 NCT02128932 NL47781.018.14 NN9535-3625 U1111-1146-0211 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once Weekly Versus Insulin Glargine Once Daily as Add on to Metformin With or Without Sulphonylurea in Insulin-naÃ¯ve Subjects With Type 2 Diabetes - SUSTAINâ„¢ 4 - WHO ICTRP (DRKS00007380). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007380	A3 (Komparator)
454	CTRI/2018/07/014765	Novo Nordisk AS (2018): NN9536-4373, version 2.0 and dated 21 Dec 2017 U1111-1200-8053 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - WHO ICTRP (CTRI/2018/07/014765). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/014765	A1 (Population)
455	CTRI/2018/10/015916	Novo Nordisk AS (2018): NN9535-4386,version -2.0, dated 09 May 2018 U1111-1200-0164 - Effect of semaglutide once-weekly versus insulin aspart three times daily, both as add on to - WHO ICTRP (CTRI/2018/10/015916). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/015916	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
456	JPRN-UMIN000041000	Murakami Memorial Hospital (2020): - Real-world Evidence for SEmaglutide Treatment in Murakami memorial hospital - RESET study - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000041000). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041000	A5 (keine RCT)
457	CTRI/2017/08/009536	AIIMS (2017): NIL - Efficacy of enriched fecal microbiota transplantation in patients with treatment naÃƒÂ¯ve ulcerative colitis: a randomized control trial - WHO ICTRP (CTRI/2017/08/009536). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009536	A1 (Population)
458	NCT03826966	Milton S. Hershey Medical Center (2019): 00009931 - Comprehensive CBT (Cognitive Behavioral Therapy) Via Reset for a Hub and Spoke MAT (Medication Assisted Treatment) System of Care - WHO ICTRP (NCT03826966). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826966	A2 (Intervention)
459	NCT04466345	University Health Network, Toronto (2020): 19-6283 - Adjunctive Semaglutide for the Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study - WHO ICTRP (NCT04466345). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04466345	A1 (Population)
460	CTRI/2018/10/016193	Novo Nordisk AS (2018): EX9536-4388, Version 1.0 Dated 15-May-2018 U1111-1200-5564 - Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity - WHO ICTRP (CTRI/2018/10/016193). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/016193	A1 (Population)
461	2018-004422-29	Eli Lilly and Company (2019): I8F-MC-GPGL - A Phase 3, Randomized, Open-Label Trial Comparing - WHO ICTRP (2018-004422-29). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004422-29-GB	A7 (Publikationstyp)
462	2018-004484-31	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-004484-31-GB NN9931-4492 - Investigation of efficacy and safety of semaglutide s.c. once-weekly versus placebo in subjects with non-alcoholic steatohepatitis and compensated liver cirrhosis - WHO ICTRP (2018-004484-31). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004484-31-DE	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
463	NCT03811574	Novo Nordisk A/S (2019): NN9536-4382 U1111-1201-1629 - Effect and Safety of Semaglutide Once-weekly in East Asian Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT03811574). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03811574	A1 (Population)
464	NCT03914326	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-003141-42 EX9924-4473 U1111-1218-5368 - Semaglutide Cardiovascular Outcomes Trial in Patients With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03914326). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914326	A7 (Publikationstyp)
465	NCT03989232	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-004529-96 NN9535-4506 U1111-1224-5162 - Efficacy and Safety of Semaglutide 2.0 mg s.c. Once-weekly Compared to Semaglutide 1.0 mg s.c. Once-weekly in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03989232). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989232	A2 (Intervention)
466	NCT04094415	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4549 U1111-1233-2023 - SURE ITALY: A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT04094415). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094415	A5 (keine RCT)
467	NCT03929679	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4496 U1111-1222-5565 - A Multi-centre, Prospective, Noninterventional Study Investigating the Effectiveness of Onceweekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03929679). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03929679	A5 (keine RCT)
468	NCT03811561	Novo Nordisk A/S (2019): 2017-003619-20 NN9535-4352 U1111-1201-6256 - Long-term Effects of Semaglutide on Diabetic Retinopathy in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03811561). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03811561	A7 (Publikationstyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
469	NCT04102189	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-002431-18 NN9536-4451 U1111-1215-7560 - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once Weekly on Weight Management in Adolescents With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT04102189). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04102189	A2 (Intervention)
470	NCT04153929	Boehringer Ingelheim (2019): 1404-0002 2019-002390-60 - A Phase II, Randomized, Parallel Group, Dose-finding Study of Subcutaneously Administered BI 456906 for 16 Weeks, Compared With Placebo and Open-label Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. - WHO ICTRP (NCT04153929). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04153929	A6 (Dauer)
471	NCT04032197	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-002289-38 NN9535-4430 U1111-1215-4058 - A Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Atherosclerosis in Patients With Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT04032197). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04032197	A7 (Publikationstyp)
472	NCT04083820	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4495 U1111-1222-5620 - A Multi-centre, Prospective, Noninterventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT04083820). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04083820	A5 (keine RCT)
473	NCT04251156	Novo Nordisk A/S (2020): NN9536-4379 U1111-1212-2189 - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly on Weight Management in Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT04251156). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04251156	A2 (Intervention)
474	NCT04261933	Novo Nordisk A/S (2020): NN9535-4617 U1111-1241-6291 - A Multi-centre, Prospective, Noninterventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT04261933). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04261933	A5 (keine RCT)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

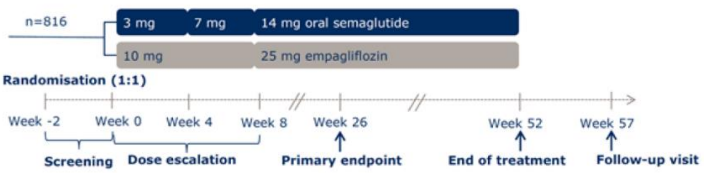
Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-81 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-81 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PIONEER 2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Das primäre Ziel** der Studie PIONEER 2 war es zu vergleichen, welche Auswirkungen die Behandlung mit Semaglutid oral gegenüber Empagliflozin, einem oralen Antidiabetikum aus der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren, auf die glykämische Kontrolle in Patienten mit Type 2 Diabetes mellitus unter Metformin-Therapie, hat. Die Studienmedikation wurde zusätzlich zur bestehenden Medikation mit Metformin verabreicht. Es erfolgte keine Stratifizierung. **Das sekundäre Ziel** war, den Effekt auf die Gewichtsreduktion und die Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid oral im Vergleich zu Empagliflozin, jeweils zusätzlich zu Metformin zu untersuchen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	PIONEER 2 ist eine randomisierte, offene, zweiarmige, multizentrische, multinationale, Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und der Sicherheit von Semaglutid oral gegenüber Empagliflozin in unzureichend kontrolliertem Type 2 Diabetes mellitus Patienten, die mit Metformin unzureichend kontrolliert sind. Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 (Semaglutid oral 14 mg vs. Empagliflozin 25 mg) den Behandlungsgruppen zugeteilt. **Es gab folgende Studienphasen:** • **Screening** (Prä-Randomisierung) (V1): 2 Wochen • **Behandlungsphase (randomisiert)** (P3-V12): 52 Wochen für jeden Patienten, davon: - **Dosis-Eskalation:** 0-8 Wochen - **Behandlung mit stabiler Dosis**: 9 - 52 Wochen • **Follow-up**: 5 Wochen (V13) 
3b	Relevante Änderungen	Insgesamt gab es 1 **wesentliche Änderung des Studienprotokolls**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	(Version 1.0 vom 14.03.2016). Es gab keine unwesentlichen Änderungen. Der erste Patient wurde am 10.08.2016 in die Studie eingeschlossen. **Damit fand das Amendment <u>nach Einschluss</u> des ersten Patienten statt.** ***Globale Amendments*** #1 (alle Länder): 15.10.2016 Eine zusätzliche Untersuchung und eine zusätzliche Datensammlungskategorie wurden etabliert. Dieses bezieht sich auf diabetische Retinopathien. Grund dafür sind neue Erkenntnisse, die auf eine Verschlechterung von diabetischen Retinopathien während der Einführung intensiver anti-diabetischer Behandlung hinweisen. Risikofaktoren sind langandauernde, unzureichende glykämische Kontrolle und das Vorhandensein von proliferativen Retinopathien; ein potenziell initial-verschlechternder Faktor ist die starke Reduktion des Blutzuckers. Vorherige Studien mit Semaglutid oral zeigen ein erhöhtes Risiko, eine Retinopathie oder ein verwandtes Ereignis zu erleiden. Weitere Anpassungen: • Es wird die Verantwortung des Prüfarztes in Zusammenhang mit möglicherweise zufällig auftretenden Schilddrüsenknoten verdeutlicht. • Es wird die Verantwortung des Prüfarztes in Zusammenhang mit der Evaluierung und des Managements kardiovaskulärer Risikofaktoren und mikrovaskulären Komplikationen (z. B. diabetischer Nierenerkrankung und diabetischer Retinopathie) verdeutlicht. • Verdeutlichung der Kriterien zum Beenden der Studie, zum Widerruf der Einverständniserklärung sowie zum Lost-to-follow-up. • Patienten, die Empagliflozin erhalten, sollten die Studie vorzeitig beenden, falls eGFR wiederholt < 45 mL/min/1.73 m^2. • Die Fachinformation von Empagliflozin wurde aktualisiert und dementsprechend im Protokoll angepasst. • Assays zu *in vitro* neutralisierenden Antikörpern dürfen nicht nur von Novo Nordisk, sondern auch von Celerion, dem Labor, welches die Analysen zurzeit durchführt, gemacht werden. • Die Änderung informiert über die Wichtigkeit, während der Messung des Laktat-Spiegels im Ruhezustand zu verbleiben. • Adjudizierung einer instabilen Angina pectoris erfolgt ausschließlich im Falle einer Hospitalisierung.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Damit ein Patient in die Studie PIONEER 2 eingeschlossen werden konnte, mussten **alle Einschlusskriterien mit „ja“ beantwortet** werden. 1. Einverständniserklärung vor jedweder studienbezogenen Aktivität erhalten. Studienbezogene Aktivitäten sind jegliche Maßnahmen, die als Teil der Studie durchgeführt werden, einschließlich aller Aktivitäten zur Prüfung der Eignung für die Studie 2. Männer und Frauen mit einem Alter von mindestens 18 Jahren. 3. Diagnose von Typ 2 Diabetes mellitus mindestens 90 Tage vor dem Screening.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4. HbA_{1c} von 7,0 bis 10,5 % (53–91 mmol/mol). 5. Stabile tägliche Metformin-Dosis (≥ 1500 mg oder maximal tolerierte Dosis, wie in der Patientenakte vermerkt) für mindestens 90 Tage vor dem Screening. **Ausschlusskriterien:** Für einen geeigneten Studienteilnehmer mussten alle Kriterien mit „nein“ beantwortet werden 1. Überempfindlichkeit gegenüber dem Studienmedikament oder verwandter Produkte (bekannt oder Verdacht auf). 2. Vorherige Teilnahme an dieser Studie. Teilnahme ist definiert als Einverständniserklärung vor jedweder studienbezogenen Aktivität erhalten. 3. Weibliche, gebärfähige Patientin, die schwanger ist, stillt oder beabsichtigt schwanger zu werden und keine adäquate Verhütungsmethode verwendet (adäquate Verhütungsmethode gemäß lokalem Gesetz und lokaler Praxis). 4. Erhalt jedweden Prüfarzneimittels innerhalb von 90 Tagen vor der Screening-Visite (1. Visite). Nur für Brasilien: Erhalt jedweden Prüfarzneimittels innerhalb eines Jahres vor der Screening-Visite, außer es besteht nach Ermessen des Prüfarztes ein direkter Vorteil für den Studienteilnehmer. 5. Jedweder akute Zustand oder Exazerbation eines Zustandes, der nach Ansicht des Prüfarztes mit der Protokoll-Compliance oder der Sicherheit des Patienten interferiert 6. Eigene oder familiäre Vorgeschichte von multipler endokriner Neoplasie Typ 2 (MEN2) oder medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC). 7. Chronische Pankreatitis oder akute Pankreatitis in der Vergangenheit 8. Chirurgische Eingriffe des Magens in der Vergangenheit, die potentiell die Aufnahme der Studienmedikation beeinflussen könnten (z.B. partielle oder vollständige Magenresektion, Schlauchmagenbildung, Magenbypassoperation) 9. Eins der folgenden Ereignisse: Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris oder transienten ischämischen Attacke innerhalb von 180 Tagen vor dem Screening 10. Chronisches Herzversagen NYHA-Klasse IV 11. Zum Zeitpunkt des Screenings geplante koronare, periphere arterielle oder Karotis-Revaskularisierung 12. Patienten mit Alaninaminotransferase (ALT) > 2,5-mal ULN (upper limit of normal). 13. Einschränkung der Nierenfunktion definiert durch (glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 60 mL/min/1,73 m^2). 14. Behandlung mit Medikamenten aus den Indikationen Diabetes oder Übergewicht innerhalb der 90 Tage vor dem Screening, die nicht in den Einschlusskriterien erwähnt werde. Ausnahme ist die Kurzzeitbehandlung mit Insulin, wenn die Behandlungsdauer ≤ 14 Tage. 15. Proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die eine akute Behandlung erfordert. Verifiziert durch Funduskopie oder geweiteter Funduskopie, welche innerhalb von 90 Tagen vor der Randomisierung

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>erfolgen muss.
16. Akute oder vergangene diagnostizierte maligne Neoplasie in den letzten 5 Jahren (außer Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom und Carcinoma in situ)
17. Diabetische Ketoazidose in der Vergangenheit
Brasilien: Für Frauen, die angeben kein Schwangerschaftsrisiko aufgrund von Abstinenz oder sexueller Aktivitäten ohne Schwangerschaftspotenzial zu haben, ist die Anwendung kontrazeptiver Methoden keine Pflicht.
Griechenland: Adäquate kontrazeptive Methoden sind definiert als kombinierte Hormonverhütung (oral, intravaginal oder perkutan, Östrogen und Progesteron), die die Ovulation verhindert, oder Verhütungsmittel (oral, injizierbar, implantierbar), die nur Progesteron beinhalten und die Ovulation verhindern. Weiterhin ist der Gebrauch von intrauterinen Hilfsmitteln, Hormonspiralen, bilaterale Tubenligatur, Sterilisation des Partners oder sexuelle Abstinenz möglich.</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>Die Studie PIONEER 2 wurde in 108 Zentren in 12 Ländern international durchgeführt:
Argentinien
Brasilien
Kroatien
Griechenland
Ungarn
Italien
Polen
Russland
Serbien
Spanien
Thailand
USA</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td>Die Studie PIONEER 2 umfasste insgesamt 2 Behandlungsarme:
14 mg Semaglutid oral
25 mg Empagliflozin
jeweils 1-mal täglich und zusätzlich zu Metformin.
Dosiseskalation
Die Dosis-Eskalation erfolgte nach einem festen Dosierungsschema
Die Anfangsdosis Semaglutid oral betrug 3 mg 1-mal täglich.
Die Anfangsdosis Semaglutid oral von 3 mg 1-mal täglich wurde nach 4 Wochen auf 7 mg 1-mal täglich angehoben.
Die Erhaltungsdosis Semaglutid oral von 14 mg 1-mal täglich wurde nach 4 Wochen mit 7 mg 1-mal täglich erreicht.
Die Anfangsdosis Empagliflozin betrug 10 mg 1-mal täglich.
Die Erhaltungsdosis Empagliflozin von 25 mg 1-mal täglich wurde nach 8 Wochen mit 10 mg 1-mal täglich erreicht.
<table>
<tr><th colspan="2">Trial periods</th><th>Screening</th><th>Treatment period 1</th><th>Treatment period 2</th><th>Treatment period 3</th></tr>
<tr><td colspan="2">First visit in each period</td><td>V1</td><td>V2</td><td>V4</td><td>V5</td></tr>
<tr><td colspan="2">Duration of each period</td><td>2 weeks</td><td>4 weeks</td><td>4 weeks</td><td>44 weeks</td></tr>
<tr><td>Treatment arm</td><td>N</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Oral semaglutide</td><td>408</td><td>Screening</td><td>3 mg</td><td>7 mg</td><td>14 mg</td></tr>
<tr><td>Empagliflozin</td><td>408</td><td>Screening</td><td>10 mg</td><td>10 mg</td><td>25 mg</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosisanpassung der Studienmedikation • Eine Erhöhung oder Verringerung oder Verlängerung der Eskalationszeit der Semaglutid-Dosis war nicht erlaubt. • Eine Erhöhung oder Verringerung oder Verlängerung der Eskalationszeit der Empagliflozin-Dosis war nicht erlaubt, außer im Falle einer glomerulären Filtrationsrate von < 60mL/min/1,73m^2. Dann kann die Dosis auf 10 mg verringert werden, bis die GFR wieder einen Wert von ≥ 60mL/min/1,73m^2 erreicht. Sollte die GFR unter einen Wert von 45 mL/min/ 1,73m^2 fallen, sollte die Behandlung mit Empagliflozin gestoppt werden. **Anpassung der antidiabetischen Begleitmedikation** • Die antidiabetische Begleitmedikation (Metformin) muss während der gesamten Studie eingenommen werden. Sowohl die Dosis als auch die Einnahmefrequenz durfte nicht angepasst werden, außer eine Notfallmedikation war von Nöten oder Sicherheitsbedenken aufgrund der Begleitmedikation traten auf. **Notfallmedikation** • Im Falle einer inakzeptablen und persistenten Hyperglykämie muss dem Patienten eine Intensivierung der Behandlung vorgeschlagen werden. Um den Behandlungserfolg während der Dosismaximierung erkennen zu können, sollte Notfallmedikation erst ab Woche 8 eingesetzt werden. • Falls die FPG (inkl. SMPG) die aufgeführten Grenzen überschreitet und kein Grund für eine Hyperglykämie identifiziert werden kann, wird eine FPG-Testwiederholung im Zentrallabor angeordnet. Sollte auch dieses Ergebnis über den Grenzwerten liegen, wird eine Notfallmedikation in Form von einer Intensivierung der Metformin-Therapie oder der Einführung eines neuen anti-diabetischen Medikaments eingeleitet: o 14,4 mmol/L (260 mg/dL) from week 8 to the end of week 13 o 13,3 mmol/L (240 mg/dL) from week 14 to the end of week 25 o 11,1 mmol/L (200 mg/dL) from week 26 to the end of treatment • Zudem wird eine Notfallmedikation im Falle eines HbA_{1c} > 8,5% ab der Woche 26 bis zum Ende der Behandlung angeboten. **Einnahme der Studienmedikamente** sollte erfolgen: • Semaglutid oral: 1-mal täglich, morgens, 30 Minuten vor der ersten Nahrungsaufnahme, max. 120 mL Wasser • Empagliflozin: 1-mal täglich, morgens, kann während der Nahrungsaufnahme erfolgen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf.	**Primärer Endpunkt** • Veränderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline zu Woche 26 **Sekundärer konfirmatorische Endpunkte** • Veränderung des Körpergewichts (in kg) von Baseline zu Woche 26 **Sekundäre unterstützende Endpunkte** • Veränderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline zu Woche 52 • Veränderung des Körpergewichts (in kg) von Baseline zu Woche 52 • Veränderung von Baseline zu Woche 26 und 52 von: o Nüchtern-Plasmaglucosespiegel, o Nüchtern-C-Peptid,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	○ Nüchtern-Plasmainsulinspiegel und Proinsulinspiegel ○ Nüchtern-Glukagon ○ Insulin-Resistenz und β-Zellfunktion (HOMA-B) ○ 7-Punkte Blutglucose-Selbstmessung (SMBG) ○ Körpergewicht (%) ○ BMI ○ Taillenumfang ○ Lipidprofil einschl. Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, VLDL-Cholesterin, freie Fettsäuren und Triglyceride ○ C-reaktives Protein (CRP) • Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreichen • Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % erreichen • Anteil der Patienten, die eine HbA_{1c}-Reduktion ≥ 1,0 % erreichen • Anteil der Patienten, die ≥ 3 %, ≥ 5 % und ≥ 10 % Körpergewichtsverlust erreichen • Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % ohne Hypoglykämie (SUE oder PG-bestätigte symptomatisch) und ohne Gewichtszunahme erreichen • Anteil der Patienten, die eine HbA_{1c}-Reduktion ≥ 1,0 % und ≥ 3 % Körpergewichtsverlust erreichen • Zeit von Randomisierung bis zum Einsatz einer Notfallmedikation • Unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: ○ Akutes Koronarsyndrom ○ Zerebrovaskuläres Ereignis ○ Herzinsuffizienz ○ Pankreatitis ○ Neoplasie (maligne oder benigne) ○ Schilddrüsenerkrankung ○ Nierenerkrankungen ○ Hypersensitivitätsreaktionen ○ Akute Gallensteinerkrankung ○ Behandlungsfehler in Zusammenhang mit Studienmedikamenten ○ Laktatazidose ○ Erhöhtes Kreatinkinase (definiert als Kreatinkinase > 10 x ULN) ○ Hepatische Ereignisse, definiert als ALT oder AST > 5 x UNL und Gesamtbilirubin < 2 x UNL; ALT oder AST > 3 x UNL und Gesamtbilirubin ≥ 2 x UNL; oder hepatische Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten ○ Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen **Patient-reported outcomes** • Änderungen von Baseline zu Woche 26 und 52 in SF-36v2 *Patient Reported Outcome* • Änderungen von Baseline zu Woche 26 und 52 in CoEQ (*Control of*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Eating questionnaire) **Erhebungszeitpunkte** Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert: • Screening (V1): Woche -2 • Randomisierung (V2): Woche 0 • Behandlungsphase (P3-V11): Woche 2 – Woche 45 • End-of-treatment (V12): Woche 52 • Follow-up (V13): Woche 57
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der Zielkriterien Siehe Item 3 b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das primäre Studienziel besteht darin, zu bestätigen, dass die Behandlung mit Semaglutid oral die glykämische Kontrolle im Vergleich zu Empagliflozin verbessert. Die Fallzahlplanung berücksichtigt, dass eine Power von 90 % für die Hypothese der Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes sichergestellt sein muss, bevor die Überlegenheit hinsichtlich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und/oder des Körpergewichts festgestellt werden kann. Mit Hilfe von 1000 Simulationen wurde eine Fallzahl geplant, dabei wurden die prä-spezifizierten konfirmatorischen Tests als unabhängig voneinander angenommen. Da eine positive Korrelation zwischen den Tests herrscht, ist die Annahme der Unabhängig als konservativ zu betrachten. Die Effekte von Notfallmedikation und nicht vorhandener Daten werden in die primäre Auswertung miteinbezogen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimsanalysen geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Liste
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B.	Die eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 1:1 mittels *Interactive Voice/Web Response System* (IV/WRS) in die zwei Studienarme randomisiert. Dabei wurde jeder Studienteilnehmer der jeweils kleinsten verfügbaren 6-stelligen Nummer zugeordnet, die dem jeweiligen Studienzentrum zugeteilt worden war.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die computergenerierte Liste der Randomisierungsnummern wurde von Novo Nordisk, Clinical Supplies Coordination erstellt und verwaltet. Das Prüfpersonal in den jeweiligen Studienzentren nahm die Patienten in die Studie auf. Die Zuteilung der Patienten zu den beiden Behandlungsarmen erfolgte über das IV/WRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein, unverblindet b) nein, unverblindet c) ja, verblindet (*Event Adjudication Committee*) Die Studie wurde offen durchgeführt (Novo Nordisk A/S, Studienpersonal und Studienteilnehmer). Die Adjudizierung der prädefinierten Ereignisse durch das *External Adjudication Committee* (EAC) erfolgte dagegen anhand verblindeter Daten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysierte Populationen:** ***Full Analysis Set (FAS)*** Das FAS umfasst alle randomisierten Patienten. Die statistische Auswertung des FAS erfolgt anhand des ITT-Prinzips und Patienten fließen „wie randomisiert“ in die Analyse ein. ***Safety Analysis Set (SAS)*** Die SAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten im SAS fließen „wie behandelt“ in die Evaluierung ein. ***Per Protocol (PP) Analysis Set:*** Die PP beinhaltet alle Patienten der FAS, die die folgenden Kriterien erfüllen:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• keine Einschlusskriterien verletzt • keine Ausschlusskriterien erfüllen • ein valides HbA_{1c}-Ergebnis zur Baseline haben • die Studienmedikation eingenommen hat und mindestens eine valide HbA_{1c} Messung während der Einnahme ohne zusätzliche Notfallmedikation bis oder nach Woche 14 hatten Patienten im PP fließen „wie behandelt“ in die Evaluierung ein. **Beobachtungszeiträume:** ***In-trial*** Der *in-trial* Beobachtungszeitraum entspricht dem Zeitraum, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet werden. Es fließen alle Informationen ein, die nach der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum, welcher für die Follow-Up Visite 5 Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation geplant ist, gesammelt werden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückziehen, endet der *in-trial* Beobachtungszeitraum am Tag des Zurückziehens. Für Patienten, die *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt mit dem Studienzentrum. Für im Studienzeitraum verstorbene Patienten endet der *in-trial* Beobachtungszeitraum am Tag des Todes. ***On-treatment*** Der *on-treatment* Beobachtungszeitraum entspricht dem Teil des *in-trial* Beobachtungszeitraums, in dem die Studienmedikation eingenommen wird. Der Zeitraum startet am Tag der ersten Einnahme der Studienmedikation. Um alle Ereignisse abdecken zu können, gibt es mehr als ein Enddatum für den on-treatment Zeitraum. Für adjudizierte Ereignisse, Augenuntersuchung, EKGs, Anti-Semaglutid-Antikörper und AEs einschließlich Hypoglykämien, endet der Beobachtungszeitraum am ersten Tag, an dem eines der folgenden Ereignisse stattfindet: Follow-Up Visite (V13), Follow-Up Visite für vorzeitigen Abbruch (V13A), der letzte Tag der Studienmedikationseinnahme + 38 Tage, das Enddatum des *in-trial* Beobachtungszeitraums. Für alle anderen Sicherheits- und Effektivitätsendpunkte, endet der Beobachtungszeitraum am Tag der letzten Dosis der Studienmedikation + 3 Tage. ***On-treatment ohne Notfallmedikation*** Dieser Beobachtungszeitraum entspricht dem Teil des *on-treatment* Beobachtungszeitraums, in dem die Studienmedikation aber keine Notfallmedikation, eingenommen wird. Der Zeitraum startet am Tag der ersten Einnahme der Studienmedikation. Der Beobachtungszeitraum endet am ersten Tag, an dem eines der folgenden Ereignisse stattfindet: Ende des On-treatment-Beobachtungszeitraums oder der Tag der Initiierung der Notfallmedikation. **Primärer Endpunkt:** Um die Überlegenheit von Semaglutid oral gegenüber Empagliflozin zu Woche 26 zu zeigen, wurden zunächst fehlende Daten wie folgt imputiert: • Ein ANCOVA Modell mit der Region als festem Faktor und dem Baseline HbA_{1c}-Wert als Kovariate wird an die beobachteten Werte der Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline zu Woche 26 angepasst. • Die geschätzten Parameter für die Lage und Dispersion der Daten werden genutzt, um für jeden Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 26 1000 Werte basierend auf der Region und dem HbA_{1c}-Wert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zu Baseline zu imputieren. Insgesamt werden so 1000 vollständige Datensets mit imputierten und observierten Werten generiert. Für die 1000 vollständigen imputierten Datensets wurde dann die Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline zu Woche 26 mit einem ANCOVA Modell berechnet, welches Behandlung und Region als feste Faktoren und den korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate beinhaltete. Die Ergebnisse werden für jeden der 1000 imputierten Datensätze ausgewertet und gemäß Rubins Regel zusammengefasst, um Schlussfolgerungen zu ziehen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren für den primären Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ und den konfirmatorischen sekundären Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ drei Sensitivitätsanalysen präspezifiziert, um die Robustheit der Ergebnisse der primären Analysen gegenüber fehlenden Werten zu beurteilen. • Multiple Imputation der HbA_{1c}-Werte zu Woche 26 für Patienten im Semaglutid-oral-Arm mit fehlenden Werten basierend auf den HbA_{1c}-Werten zu Woche 26 im Empagliflozin-Arm. • Multiple Imputation der HbA_{1c}-Werte zu Woche 26 für Patienten im Semaglutid-oral-Arm, die die Therapie aufgrund von UEs abbrachen, basierend auf den HbA_{1c}-Werten zu Woche 26 im Empagliflozin-Arm. • Wendepunktanalyse der primären Analyse • *Per-Protocol*-Analyse
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Es wurden insgesamt 1.122 Patienten gescreent, darunter waren 300 Screening-Versager. Die verbleibenden 822 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsgruppen randomisiert: • Semaglutid oral: 412 • Empagliflozin: 410 b) Es erhielten insgesamt 820 Patienten die Studienmedikation: • Semaglutid oral: 411 • Empagliflozin: 409 c) In der Analyse des primären Endpunktes (Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline zu Woche 26) wurde die FAS mit 821 Patienten berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	**Screening → Randomisierung** 1.122 Patienten wurden gescreent und 822 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Der Hauptgrund für Nicht-Einschluss in die Studie waren das Nicht-Erfüllen des Einschlusskriteriums Nr. 4 (HbA_{1c} zwischen 7,0 und

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td>Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>10,5 %) (70,7 %).
Randomisierung → Behandlung (mind. 1 Dosis)
822 Patienten wurden randomisiert und 820 Patienten erhielten mind. eine Dosis der Studienmedikation.
Behandlung (mind. 1 Dosis) → Ende der Studie
787 Patienten beendeten die Studie. Von diesen 787 Patienten beendeten 704 Patienten beendeten die Studie unter Studienmedikation.
Therapieabbruch:
• Semaglutid oral: 73 Patienten (17,7 %)
• Empagliflozin: 45 Patienten (11,0 %)
<table>
<tr><td>Begründung</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>Semaglutid oral</td><td>Empagliflozin</td></tr>
<tr><td>AE</td><td>45 (10,9)</td><td>20 (4,9)</td></tr>
<tr><td>Rücknahme des Einverständnisses</td><td>6 (1,5)</td><td>7 (1,7)</td></tr>
<tr><td>Aufgrund eines Fehlers randomisiert</td><td>0 (0,0)</td><td>2 (0,5)</td></tr>
<tr><td>Teilnahme an einer anderen Studie</td><td>3 (0,7)</td><td>0 (0,0)</td></tr>
<tr><td>Andere</td><td>18 (4,4)</td><td>15 (3,7)</td></tr>
<tr><td>Gesamt</td><td>73 (17,7)</td><td>45 (11,0)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>• Startdatum: 10.08.2016
• Globales Abschlussdatum: 08.03.2018</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Nicht zutreffend, die Studie endete wie geplant.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

CONSORT
TRANSPARENT REPORTING of TRIALS

CONSORT 2010 Flow Diagram PIONEER 2

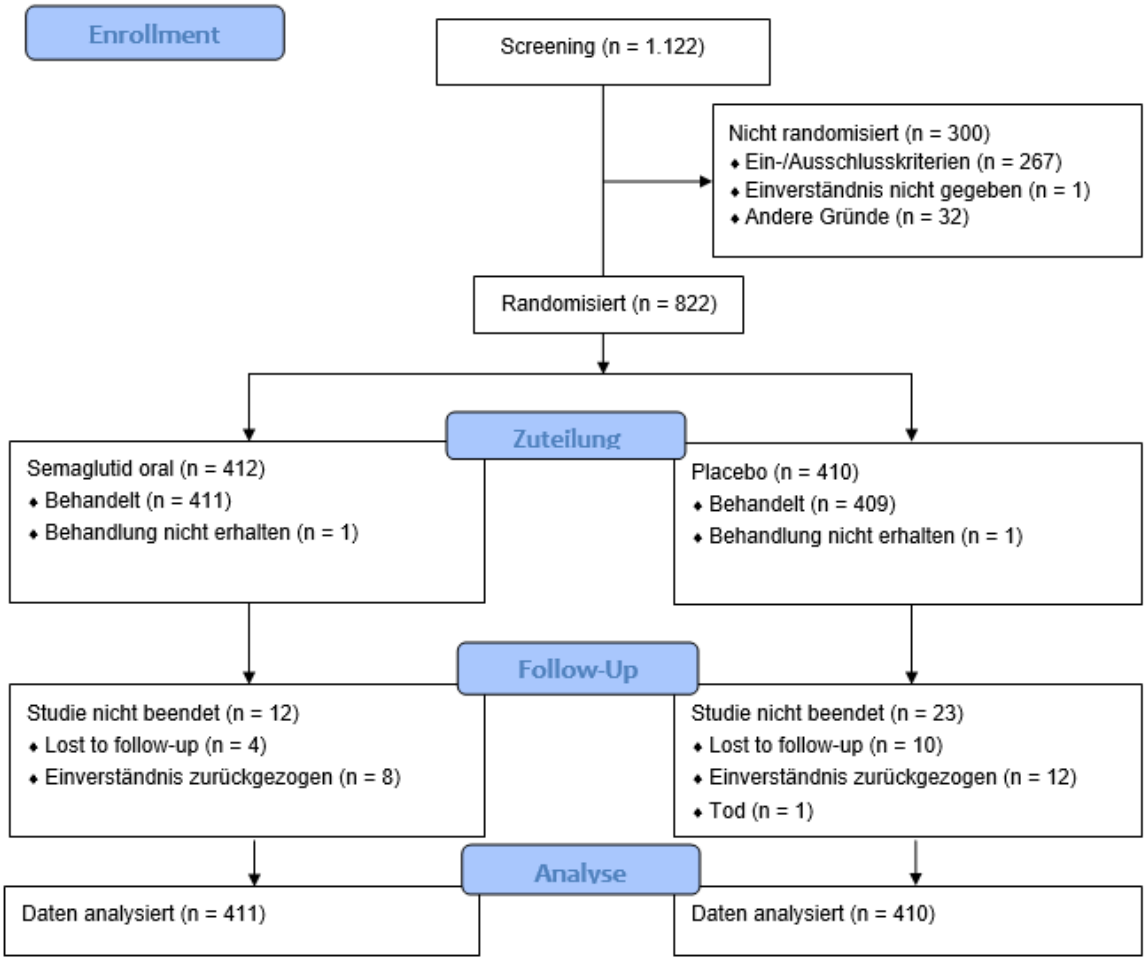


Abbildung 4-18: CONSORT-Flow-Chart zur Studie PIONEER 2

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PIONEER 2

Studie: PIONEER 2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Trial Report PIONEER 2 (03.10.2018)	-

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie PIONEER 2 war eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelguppenstudie.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PIONEER 2 war eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PIONEER 2 war eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

PIONEER 2 ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde zentral erstellt. Mit Hilfe des IWRS erfolgte die Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen, wodurch eine adäquate Verdeckung der Randomisierung gewährleistet war. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Trotz des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial der Studie daher insgesamt als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Bestätigte Todesfälle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PIONEER 2 war eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Tod eines Patienten ist ein objektiv feststellbares Ereignis, dessen Erfassung nicht von der individuellen Bewertung des Patienten oder des behandelnden Arztes beeinflusst wird. Der Endpunkt „Bestätigte Todesfälle“ weist daher trotz des offenen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Endpunkt: Kardiovaskulärer Tod

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein verblindetes *Event Adjudication Committee* (EAC) wurde eingerichtet, um zu bewerten, ob aufgetretene Todesfälle eine kardiovaskuläre Ursache hatten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Tod eines Patienten ist ein objektiv feststellbares Ereignis, dessen Erfassung nicht von der individuellen Bewertung des Patienten oder des behandelnden Arztes beeinflusst wird. Es besteht daher ein niedriges Verzerrungspotenzial hinsichtlich der Meldung eines aufgetretenen Ereignisses an das EAC zur Bewertung. Da das EAC verblindet war, besteht auch hinsichtlich der Bewertung, ob ein Todesfall eine kardiovaskuläre Ursache hatte, ein niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt kardiovaskulärer Tod weist daher trotz des offenen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Endpunkt: Änderung des HbA_{1c}-Wertes

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PIONEER 2 war eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der HbA_{1c}-Wert ist ein objektiv messbarer Parameter, der in der Studie PIONEER 2 für alle Patienten zu *a priori* festgelegten Zeitpunkten erhoben wurde. Die Bestimmung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes wird daher nicht von der individuellen Bewertung des Patienten oder des behandelnden Arztes beeinflusst. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Der Endpunkt weist dementsprechend trotz des offenen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Endpunkt: Änderung des Körpergewichts

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PIONEER 2 war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Körpergewicht ist ein objektiv messbarer Parameter, der in der Studie PIONEER 2 für alle Patienten zu *a priori* festgelegten Zeitpunkten erhoben wurde. Die Bestimmung der Änderung des Körpergewichts wird daher nicht von der individuellen Bewertung des Patienten oder des behandelnden Arztes beeinflusst. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Der Endpunkt weist dementsprechend trotz des offenen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Endpunkt: Akute Nierenschädigung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein verblindetes *Event Adjudication Committee* (EAC) wurde eingerichtet, um zu bewerten, ob eine akute Nierenschädigung vorlag.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Neben allen vom Prüfarzt als EAC-bewertungsrelevant dokumentierten Ereignissen wurden auch alle Ereignisse, die in einem prädefinierten MedDRA-PT-Screening als potenzielle EAC-bewertungsrelevant identifiziert wurden, dem EAC zur Bewertung vorgelegt. Es besteht daher ein niedriges Verzerrungspotenzial hinsichtlich der Meldung eines aufgetretenen Ereignisses an das EAC zur Bewertung. Da das EAC verblindet war, besteht auch hinsichtlich der Bewertung, ob ein Ereignis ein Fall einer akuten Nierenschädigung war, ein niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt akute Nierenschädigung weist daher trotz des offenen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Endpunkt: Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein verblindetes *Event Adjudication Committee* (EAC) wurde eingerichtet, um zu bewerten, ob ein kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis vorlag.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Neben allen vom Prüfarzt als EAC-bewertungsrelevant dokumentierten Ereignissen wurden auch alle Ereignisse, die in einem prädefinierten MedDRA-PT-Screening als potenzielle EAC-bewertungsrelevant identifiziert wurden, dem EAC zur Bewertung vorgelegt. Es besteht daher ein niedriges Verzerrungspotenzial hinsichtlich der Meldung eines aufgetretenen Ereignisses an das EAC zur Bewertung. Da das EAC verblindet war, besteht auch hinsichtlich der Bewertung, ob ein Ereignis ein kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis war, ein niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse weist daher trotz des offenen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Endpunkt: SF-36v2

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PIONEER 2 war eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Fragebogen SF-36v2 wurde von den nicht verblindeten Patienten ausgefüllt und ist kein objektiv messbarer Parameter. Die Ergebnisse des Fragebogens spiegeln vielmehr die individuelle Bewertung der Lebensqualität durch den Patienten wider, die bei fehlender Verblindung potenziell hoch verzerrt ist. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen hätten führen können. Der Endpunkt weist aufgrund des offenen Studiendesigns dennoch ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Endpunkt: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – Jegliche UEs

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PIONEER 2 war eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Visite vom Patienten an den Prüfarzt berichtet. Der Prüfarzt dokumentierte die berichteten Ereignisse entsprechend der standardisierten Vorgehensweise nach MedDRA und ordnete ihnen einen Schweregrad zu. Sowohl Patient als auch Prüfarzt waren gegenüber der Studienmedikation nicht verblindet. Es besteht demzufolge ein hohes Verzerrungspotenzial, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Meldung von UEs durch den Patienten oder deren Dokumentation und Bewertung durch den Prüfarzt durch die Kenntnis der erhaltene Studienmedikation beeinflusst wurde.

Endpunkt: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – Schwerwiegende UEs

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PIONEER 2 war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Visite vom Patienten an den Prüfarzt berichtet. Der Prüfarzt dokumentierte die berichteten Ereignisse entsprechend der standardisierten Vorgehensweise nach MedDRA und ordnete ihnen einen Schweregrad zu. Sowohl Patient als auch Prüfarzt waren gegenüber der Studienmedikation nicht verblindet. Für schwerwiegende UEs besteht dennoch ein niedriges Verzerrungspotential, da aufgrund der Schwere der Ereignisse davon auszugehen ist, dass alle Ereignisse erfasst und vom Prüfarzt dokumentiert wurden.

Endpunkt: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – UEs nach Schweregrad

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PIONEER 2 war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Visite vom Patienten an den Prüfarzt berichtet. Der Prüfarzt dokumentierte die berichteten Ereignisse entsprechend der standardisierten Vorgehensweise nach MedDRA und ordnete ihnen einen Schweregrad zu. Sowohl Patient als auch Prüfarzt waren gegenüber der Studienmedikation nicht verblindet. Es besteht demzufolge ein hohes Verzerrungspotenzial, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Meldung von UEs durch den Patienten oder deren Dokumentation und Bewertung durch den Prüfarzt durch die Kenntnis der erhaltenen Studienmedikation beeinflusst wurde.

Endpunkt: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – Therapieabbruch aufgrund von UEs

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PIONEER 2 war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Visite vom Patienten an den Prüfarzt berichtet. Der Prüfarzt dokumentierte die berichteten Ereignisse entsprechend der standardisierten Vorgehensweise nach MedDRA und ordnete ihnen einen Schweregrad zu. Sowohl Patient als auch Prüfarzt waren gegenüber der Studienmedikation nicht verblindet. Es besteht demzufolge ein hohes Verzerrungspotenzial, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Meldung von UEs durch den Patienten oder deren Dokumentation und Bewertung durch den Prüfarzt (einschließlich der Entscheidung darüber, die Studienmedikation abzusetzen) durch die Kenntnis der erhaltenen Studienmedikation beeinflusst wurde.

Endpunkt: UEs von speziellem Interesse – Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PIONEER 2 war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Visite vom Patienten an den Prüfarzt berichtet. Der Prüfarzt dokumentierte die berichteten Ereignisse entsprechend der standardisierten Vorgehensweise nach MedDRA und ordnete ihnen einen Schweregrad zu. Sowohl Patient als auch Prüfarzt waren gegenüber der Studienmedikation nicht verblindet. Es besteht demzufolge ein hohes Verzerrungspotenzial, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Meldung von UEs durch den Patienten oder deren Dokumentation und Bewertung durch den Prüfarzt durch die Kenntnis der erhaltene Studienmedikation beeinflusst wurde.

Endpunkt: UEs von speziellem Interesse – Pankreatitis

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PIONEER 2 war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Visite vom Patienten an den Prüfarzt berichtet. Der Prüfarzt dokumentierte die berichteten Ereignisse entsprechend der standardisierten Vorgehensweise nach MedDRA und ordnete ihnen einen Schweregrad zu. Sowohl Patient als auch Prüfarzt waren gegenüber der Studienmedikation nicht verblindet. Es besteht demzufolge ein hohes Verzerrungspotenzial, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Meldung von UEs durch den Patienten oder deren Dokumentation und Bewertung durch den Prüfarzt durch die Kenntnis der erhaltene Studienmedikation beeinflusst wurde.

Endpunkt: UEs von speziellem Interesse – Diabetische Retinopathie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PIONEER 2 war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Visite vom Patienten an den Prüfarzt berichtet. Der Prüfarzt dokumentierte die berichteten Ereignisse entsprechend der standardisierten Vorgehensweise nach MedDRA und ordnete ihnen einen Schweregrad zu. Sowohl Patient als auch Prüfarzt waren gegenüber der Studienmedikation nicht verblindet. Es besteht demzufolge ein hohes Verzerrungspotenzial, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Meldung von UEs durch den Patienten oder deren Dokumentation und Bewertung durch den Prüfarzt durch die Kenntnis der erhaltene Studienmedikation beeinflusst wurde.

Endpunkt: UEs von speziellem Interesse – Neoplasie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PIONEER 2 war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Visite vom Patienten an den Prüfarzt berichtet. Der Prüfarzt dokumentierte die berichteten Ereignisse entsprechend der standardisierten Vorgehensweise nach MedDRA und ordnete ihnen einen Schweregrad zu. Sowohl Patient als auch Prüfarzt waren gegenüber der Studienmedikation nicht verblindet. Es besteht demzufolge ein hohes Verzerrungspotenzial, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Meldung von UEs durch den Patienten oder deren Dokumentation und Bewertung durch den Prüfarzt durch die Kenntnis der erhaltene Studienmedikation beeinflusst wurde.

Endpunkt: UEs von speziellem Interesse – Akute Nierenschädigung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein verblindetes *Event Adjudication Committee* (EAC) wurde eingerichtet, um zu bewerten, ob eine akute Nierenschädigung vorlag.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Neben allen vom Prüfarzt als EAC-bewertungsrelevant dokumentierten Ereignissen wurden auch alle Ereignisse, die in einem prädefinierten MedDRA-PT-Screening als potenzielle EAC-bewertungsrelevant identifiziert wurden, dem EAC zur Bewertung vorgelegt. Es besteht daher ein niedriges Verzerrungspotenzial hinsichtlich der Meldung eines aufgetretenen Ereignisses an das EAC zur Bewertung. Da das EAC verblindet war, besteht auch hinsichtlich der Bewertung, ob ein Ereignis ein Fall einer akuten Nierenschädigung war, ein niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt akute Nierenschädigung weist daher trotz des offenen Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen

Siehe separates Dokument „2020-10-26_Modul4B_Semaglutid_Anhang-4G“.