

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Semaglutid (Rybelsus[®]/Ozempic[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4 E

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	15
Abkürzungsverzeichnis	30
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	33
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	34
4.2 Methodik	55
4.2.1 Fragestellung	55
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	60
4.2.3 Informationsbeschaffung	65
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	65
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	65
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	66
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	68
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	69
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	69
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	72
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	72
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	73
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	73
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität eingeschlossener Endpunkte	74
4.2.5.2.2.1 Mortalität	76
4.2.5.2.2.2 Morbidität	77
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	93
4.2.5.2.2.4 Sicherheit	95
4.2.5.2.2.5 Validität der patientenrelevanten Endpunkte	101
4.2.5.2.2.6 Statistische Methoden.....	101
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	103
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	106
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	108
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	117
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	119
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	119
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	131
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	133
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	134

4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	136
4.3.1.2.1.1	Beschreibung der PIONEER 6.....	148
4.3.1.2.1.2	Beschreibung der SUSTAIN 6.....	156
4.3.1.2.1.3	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	167
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	173
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	175
4.3.1.3.1	Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT.....	179
4.3.1.3.1.1	Mortalität.....	181
4.3.1.3.1.2	Morbidität.....	195
4.3.1.3.1.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	281
4.3.1.3.1.2	Sicherheit.....	295
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – PIONEER 6.....	413
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen.....	420
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest.....	424
4.3.1.3.3	Subgruppenanalysen – SUSTAIN 6.....	436
4.3.1.3.3.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen.....	443
4.3.1.3.3.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest.....	453
4.3.1.3.4	Subgruppenanalysen – Meta-Analyse.....	511
4.3.1.3.4.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Meta-Analyse.....	516
4.3.1.3.4.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest.....	520
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	536
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	537
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	537
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	537
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	537
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	538
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	538
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	540
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	540
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	540
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	541
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	542
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	543
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	543
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	544

4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	544
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	544
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	544
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	545
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	546
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	546
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	547
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	547
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	548
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	548
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	559
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	571
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	572
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	572
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	572
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	572
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	572
4.6	Referenzliste.....	574
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		583
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		588
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		590
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		591
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		668
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		705
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen		754

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung	38
Tabelle 4-2: Übersicht über die direkt vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid gegenüber SoC + Placebo	51
Tabelle 4-3: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung	60
Tabelle 4-4: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6	75
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PIONEER 6)	139
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)	139
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Demographische Charakteristika	140
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Medizinische Charakteristika	141
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Begleitende antidiabetische und kardiovaskuläre Medikation zur Baseline....	143
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Beobachtungszeiten (PIONEER 6)	145
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Einschlusskriterien und Stratifizierung (PIONEER 6)	145
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Einschlusskriterien und Stratifizierung (SUSTAIN 6)	146
Tabelle 4-19: Während der Studie begonnene Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Antidiabetische Begleitmedikation (PIONEER 6)	153
Tabelle 4-20: Während der Studie begonnene Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Kardiovaskuläre Begleitmedikation (PIONEER 6)	154

Tabelle 4-21: Während der Studie begonnene Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Antidiabetische Begleitmedikation (SUSTAIN 6).....	166
Tabelle 4-22: Während der Studie begonnene Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Kardiovaskuläre Begleitmedikation (SUSTAIN 6).....	167
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“	181
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die „Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod (unabhängig von dessen Ursache)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	183
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des EAC-bestätigten Tod (unabhängig von dessen Ursache)“ aus der Meta-Analyse.....	186
Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Kardiovaskulärer Tod“.....	188
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskulärer Tod“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die „Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten kardiovaskulären Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des EAC-bestätigten kardiovaskulären Tod aus der Meta-Analyse	193
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „MACE“	195
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „MACE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten MACE-Ereignisses“ (MACE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten MACE aus der Meta-Analyse	200
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Nicht tödlicher Schlaganfall“	202
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht tödlicher Schlaganfall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die „Zeit bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls“ aus der Meta-Analyse	207
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Transitorische ischämische Attacke“	209
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Transitorische ischämische Attacke“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transitorischen ischämischen Attacke“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transitorischen ischämischen Attacke“ aus der Meta-Analyse	214
Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“	216
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	218
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkts“ aus der Meta-Analyse	221
Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“	223
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	226
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ aus der Meta-Analyse.....	229
Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ ..	231
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	233
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus der Meta-Analyse..	237
Tabelle 4-57: Operationalisierung von „koronare Revaskularisierung“	239
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „koronare Revaskularisierung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten koronaren Revaskularisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)	240
Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ ...	242
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	243

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)	244
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die einzelnen Zielereignisse des Endpunkts „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)	245
Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“	248
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	249
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die „Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6).....	250
Tabelle 4-67: Ergebnisse für die einzelnen Zielkomponenten des Endpunkts „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)	252
Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“	261
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes von Baseline bis Ende der Behandlung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	264
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse „Änderung des HbA _{1c} -Wertes bis Woche 38“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PIONEER 6)	267
Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse „Änderung des HbA _{1c} -Wertes bis Woche 44“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)	268
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Meta-Analyse	270
Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Änderung des Körpergewichts“	271
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung des Körpergewichts“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	272
Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Änderung des Körpergewichts von der Randomisierung bis Ende der Behandlung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	273
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für „Änderung des Körpergewichts bis Woche 38“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PIONEER 6)	276
Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse „Änderung des Körpergewichts bis Woche 44“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)	277
Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Änderung des Körpergewichts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Meta-Analyse	279
Tabelle 4-80: Operationalisierung von „SF-36v2“	281
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SF-36v2“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	282

Tabelle 4-82: Rücklaufquoten für den Fragebogen SF-36v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6).....	283
Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Änderung des SF-36v2-PCS (Baseline bis Woche 104)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6).....	284
Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Änderung des SF-36v2-MCS (Baseline bis Woche 104)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6).....	285
Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Änderung in SF-36v2 – Einzeldomänen (Baseline bis Woche 104)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)	286
Tabelle 4-86: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ (Gesamtraten).....	295
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	299
Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)	300
Tabelle 4-89: Deskriptive Darstellung der UE nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6).....	304
Tabelle 4-90: Deskriptive Darstellung der UE nach MedDRA PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6).....	310
Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE (Gesamtrate)“ und „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE ohne diabetische Folgekomplikationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	338
Tabelle 4-92: Darstellung der SUE nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PIONEER 6).....	342
Tabelle 4-93: Darstellung der SUE nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6).....	344
Tabelle 4-94: Darstellung der SUE nach MedDRA PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)	347
Tabelle 4-95: Ergebnisse für die „Zeit bis zum ersten SUE (Gesamtrate)“ und „Zeit bis zum ersten SUE unter Ausschluss der diabetischen Folgekomplikationen“ aus der Meta-Analyse.....	350
Tabelle 4-96: Darstellung der SUE nach MedDRA SOC aus Meta-Analyse	352
Tabelle 4-97: Darstellung der SUE nach MedDRA PT aus Meta-Analyse	354
Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	361
Tabelle 4-99: Deskriptive Darstellung für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PIONEER 6).....	363
Tabelle 4-100: Deskriptive Darstellung für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ nach MedDRA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PIONEER 6).....	364
Tabelle 4-101: Deskriptive Darstellung für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ nach MedDRA (SUSTAIN 6).....	370
Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ aus Meta-Analyse.....	377

Tabelle 4-103: Deskriptive Darstellung für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ nach MedDRA aus der Meta-Analyse	379
Tabelle 4-104: Operationalisierung von „Unerwünschten Ereignissen speziellen Interesses (UESI)“	388
Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	390
Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathien und Komplikationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PIONEER 6).....	391
Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Hypoglykämien SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	394
Tabelle 4-108: Ergebnisse für „Symptomatische Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6).....	396
Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Hypoglykämie (SUE)“ aus Meta-Analyse.....	398
Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Pankreatitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	400
Tabelle 4-111: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Pankreatitis“ aus Meta-Analyse.....	402
Tabelle 4-112: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	404
Tabelle 4-113: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Meta-Analyse	407
Tabelle 4-114: Ergebnisse für „Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten akuten Nierenschädigung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PIONEER 6)	409
Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten „Reaktion an der Injektionsstelle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)	411
Tabelle 4-116 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte der Studie PIONEER 6	416
Tabelle 4-117: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus <i>a priori</i> definierten Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „MACE“ (PIONEER 6)	420
Tabelle 4-118: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Abstammung pro Endpunkt (PIONEER 6).....	421
Tabelle 4-119: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere, Kardiovaskulärer Erkrankung zur Baseline und Insulin-Behandlung pro Endpunkt (PIONEER 6)	422
Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter ($\geq 65/ < 65$) für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ (PIONEER 6)	424
Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter ($\geq 65/ < 65$) für den Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ (PIONEER 6).....	426

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für den Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ (PIONEER 6)	428
Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Abstammung 1 für den Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ (PIONEER 6)	429
Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 1 für den Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} “ (PIONEER 6)	430
Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 2 für den Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} “ (PIONEER 6)	430
Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für HbA _{1c} -Wert zu Baseline ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$) für den Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ (PIONEER 6).....	431
Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für HbA _{1c} -Wert zu Baseline ($\leq 8,5\%$ / $> 8,5\%$) für den Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ (PIONEER 6).....	432
Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ (PIONEER 6)	433
Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 2 für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ (PIONEER 6)	433
Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Insulintherapie zur Baseline (ja/nein) für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ (PIONEER 6)	434
Tabelle 4-131 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte der Studie SUSTAIN 6	439
Tabelle 4-132: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus <i>a priori</i> definierten Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „MACE“ (SUSTAIN 6)	443
Tabelle 4-133: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Krankheitsschwere pro Endpunkt (SUSTAIN 6).....	444
Tabelle 4-134: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus Subgruppenanalysen nach Stratifizierungsfaktoren pro Endpunkt (SUSTAIN 6).....	448
Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline-Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ (SUSTAIN 6)	453
Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht (männlich / weiblich) für den Endpunkt „transiente ischämische Attacke“ (SUSTAIN 6)	455
Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 2 (OECD / nicht OECD) für den Endpunkt „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ (SUSTAIN 6).....	457
Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Krankheitsschwere (Baseline HbA _{1c}) für den Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} -Wertes bis Woche 104“ (SUSTAIN 6)....	459
Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 1 (West-Europa/Rest der Welt) für den Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} -Wertes bis Woche 104“ (SUSTAIN 6)	459
Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 2 (OECD / nicht OECD) für den Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} -Wertes bis Woche 104“ (SUSTAIN 6)	460
Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} -Wertes bis Woche 104“ (SUSTAIN 6)...	461

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ (SUSTAIN 6)	462
Tabelle 4-143: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ (SUSTAIN 6).....	462
Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „SF-36v2-PCS“ (SUSTAIN 6)	463
Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „SF-36v2 – Körperliche Rollenfunktion“ (SUSTAIN 6)	464
Tabelle 4-146: der Subgruppenanalyse für Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „SF-36v2 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (SUSTAIN 6)	465
Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 1 (West-Europa/Rest der Welt) für den Endpunkt „SF-36v2 – Soziale Funktionsfähigkeit“ (SUSTAIN 6).....	466
Tabelle 4-148: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht (männlich / weiblich) für den Endpunkt „symptomatische Hypoglykämie“ (SUSTAIN 6)	466
Tabelle 4-149: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline CV-Erkrankung (klinisch / subklinisch) für den Endpunkt „symptomatische Hypoglykämie“ (SUSTAIN 6)	468
Tabelle 4-150: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Alter für den Endpunkt „Neoplasie (SUE)“ (SUSTAIN 6)	470
Tabelle 4-151: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region A (West-Europa / Rest der Welt) für den Endpunkt „Neoplasie (SUE)“ (SUSTAIN 6)	472
Tabelle 4-152: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 1 (West-Europa / Rest der Welt) für den Endpunkt „milde UE (Gesamtrate)“ (SUSTAIN 6)	474
Tabelle 4-153: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline-Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „moderate UE (Gesamtrate)“ (SUSTAIN 6)	476
Tabelle 4-154: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline-Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „schwere UE (Gesamtrate)“ (SUSTAIN 6)	478
Tabelle 4-155: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 1 (West-Europa / Rest der Welt) für den Endpunkt „SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)“ (SUSTAIN 6)	480
Tabelle 4-156: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Krankheitsschwere (Baseline HbA _{1c}) für den Endpunkt „SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SUSTAIN 6) ..	482
Tabelle 4-157: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline GFR für das SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (SUSTAIN 6)	484
Tabelle 4-158: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht für den PT „Abdominale Beschwerden“ (SUSTAIN 6)	486
Tabelle 4-159: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 2 für den PT „Abdominale Beschwerden“ (SUSTAIN 6)	488
Tabelle 4-160: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline CV Erkrankung für den PT „Abdominale Beschwerden“ (SUSTAIN 6)	490
Tabelle 4-161: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 2 für den PT „Brustkorbschmerz“ (SUSTAIN 6)	492

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Krankheitsschwere (Baseline HbA _{1c}) für den PT „Depression“ (SUSTAIN 6)	494
Tabelle 4-163: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den PT „Obstipation“ (SUSTAIN 6).....	496
Tabelle 4-164: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den PT „Flatulenz“ (SUSTAIN 6)	498
Tabelle 4-165: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den PT „Rhinitis“ (SUSTAIN 6).....	500
Tabelle 4-166: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den PT „Erbrechen“ (SUSTAIN 6).....	502
Tabelle 4-167: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den PT „Schlaflosigkeit“ (SUSTAIN 6)	504
Tabelle 4-168: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline Therapie mit Insulin für den PT „Schlaflosigkeit“ (SUSTAIN 6)	506
Tabelle 4-169: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Alter für den PT „Übelkeit“ (SUSTAIN 6)	508
Tabelle 4-170 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte der Meta-Analyse.....	513
Tabelle 4-171: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus den Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „MACE“ (Meta-Analyse).....	516
Tabelle 4-172: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Abstammung pro Endpunkt (Meta-Analyse).....	517
Tabelle 4-173: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für den Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ (Meta-Analyse).....	520
Tabelle 4-174: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ (Meta-Analyse).....	521
Tabelle 4-175: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region (Westeuropa / Rest der Welt) für den Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ (Meta-Analyse).....	522
Tabelle 4-176: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region (OECD / nicht-OECD) für den Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ (Meta-Analyse).....	522
Tabelle 4-177: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach HbA _{1c} -Wert zur Baseline ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$) für den Endpunkt „Änderung des HbA _{1c} -Wertes“ (Meta-Analyse).....	523
Tabelle 4-178: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ (Meta-Analyse)	524
Tabelle 4-179: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 2 für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ (Meta-Analyse)	525
Tabelle 4-180: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Insulintherapie zur Baseline (ja/nein) für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ (Meta-Analyse).....	526
Tabelle 4-181: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter (≥ 65 / < 65) für den Endpunkt „Neoplasie“ (Meta-Analyse)	527

Tabelle 4-182: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt) für den Endpunkt „Neoplasie“ (Meta-Analyse).....	529
Tabelle 4-183: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach HbA _{1c} -Wert zur Baseline ($\leq 7,5$ % / $> 7,5$ %) für den Endpunkt „SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe“ (Meta-Analyse)	531
Tabelle 4-184: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Kardiovaskuläre Erkrankung (klinisch / subklinisch) für den Endpunkt „SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe“ (Meta-Analyse).....	534
Tabelle 4-185: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	536
Tabelle 4-186: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	538
Tabelle 4-187: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	538
Tabelle 4-188: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	539
Tabelle 4-189: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	539
Tabelle 4-190: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	539
Tabelle 4-191: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	542
Tabelle 4-192: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	543
Tabelle 4-193: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	543
Tabelle 4-194: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	543
Tabelle 4-195: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	546
Tabelle 4-196: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	546
Tabelle 4-197: Definition der Evidenzstufen nach AM-NutzenV [14].....	548
Tabelle 4-198: Ergebnissicherheit, Einstufung der Beleglage und Zielgrößenkategorie für patientenrelevante Endpunkte	555
Tabelle 4-199: Übersicht der direkt-vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Semaglutid + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC.....	561
Tabelle 4-200: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	571
Tabelle 4-201: Suchstrategie für RCT in Medline	584
Tabelle 4-202: Suchstrategie für RCT in EMBASE	585
Tabelle 4-203: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries.....	586
Tabelle 4-204: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern.....	588
Tabelle 4-205: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	590

Tabelle 4-206: Liste der ausgeschlossenen Studien	591
Tabelle 4-207 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PIONEER 6	668
Tabelle 4-208 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SUSTAIN 6	681
Tabelle 4-209 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PIONEER 6 (NN9924-4221)	706
Tabelle 4-210 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SUSTAIN 6 (NN9535-3744)	724

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Kosten eines nicht tödlichen Schlaganfalls für Typ 2 Diabetes Patienten in Deutschland (Quelle: Eigene Darstellung Novo Nordisk, Daten aus Kähm et al.)	83
Abbildung 4-2: Jährliche Übergangsraten zwischen den verschiedenen Stadien der Nierenbeteiligung bis hin zum Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit T2DM in der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Quelle: Modifiziert nach [67].....	88
Abbildung 4-3: Schematische Darstellung des ereignisgesteuerten Studiendesigns anhand des zeitlichen Verbleibs der Patienten in der Studie. Die hellblauen Linien symbolisieren die Patienten. Die rote Linie zeigt schematisch, wann der letzte Patient in die Studie eingeschlossen wurde. Die dunkelblaue Linie zeigt den Zeitpunkt, zu dem 122 erste EAC-bestätigte MACE Ereignisse vorlagen. Das tatsächliche Ende der Studie ist zeitlich verzögert, da nach Beendigung der Studie noch die <i>Follow-up</i> Visite erfolgte.	91
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Abbildung 4-5: Pfade für ausgewählte medizinische Ereignisse von besonderem Interesse für die Adjudizierung	156
Abbildung 4-6: Pfade für ausgewählte medizinische Ereignisse von besonderem Interesse für die Adjudizierung (SUSTAIN 6).....	160
Abbildung 4-7: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod (unabhängig von dessen Ursache)“ für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	184
Abbildung 4-8: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod (unabhängig von dessen Ursache)“ für Semaglutid s.c. (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	185
Abbildung 4-9: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität (jeglicher Ursache); Semaglutid versus Placebo	186
Abbildung 4-10: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod (unabhängig von dessen Ursache)“ für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).....	187
Abbildung 4-11: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten kardiovaskulären Tod für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	191
Abbildung 4-12: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten kardiovaskulären Tod für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	192
Abbildung 4-13: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum EAC-bestätigten kardiovaskulärer Tod; Semaglutid versus Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).....	193
Abbildung 4-14: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten kardiovaskulären Tod für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).....	194

Abbildung 4-15: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten MACE-Ereignisses“ für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	198
Abbildung 4-16: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten MACE-Ereignisses“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	199
Abbildung 4-17: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten EAC-bestätigten MACE; Semaglutid versus Placebo	200
Abbildung 4-18: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten MACE für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).....	201
Abbildung 4-19: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls“ für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>)	205
Abbildung 4-20: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	206
Abbildung 4-21: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfall“; Semaglutid versus Placebo.....	207
Abbildung 4-22: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht-tödlichen Schlaganfall“ für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>)	208
Abbildung 4-23: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transitorischen ischämischen Attacke“ für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	212
Abbildung 4-24: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transitorischen ischämischen Attacke für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	213
Abbildung 4-25: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transitorischen ischämischen Attacke“; Semaglutid versus Placebo	214
Abbildung 4-26: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transitorischen ischämischen Attacke“ für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).....	215
Abbildung 4-27: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkts“ für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>)	219
Abbildung 4-28: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkts“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	220

Abbildung 4-29: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkt“; Semaglutid versus Placebo.....	221
Abbildung 4-30: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht-tödlichen Myokardinfarkts“ für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).....	222
Abbildung 4-31: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	227
Abbildung 4-32: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	228
Abbildung 4-33: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“; Semaglutid versus Placebo.....	229
Abbildung 4-34: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).	230
Abbildung 4-35: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>).	235
Abbildung 4-36: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	236
Abbildung 4-37: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“; Semaglutid versus Placebo	237
Abbildung 4-38: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftretend der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).....	238
Abbildung 4-39: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten koronaren Revaskularisierung“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	241
Abbildung 4-40: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	245
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Makroalbuminurie“ für die Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	246
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und MDRD $\leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ “ für die Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	247

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten kontinuierlichen Nierenersatztherapie“ für die Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	247
Abbildung 4-44: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	251
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	253
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Glaskörperblutung“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	254
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Behandlung mit intravitrealen Agenzien“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	254
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Diabetes-bedingten Erblindung“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>)	255
Abbildung 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die „Zeit bis zum ersten Auftreten einer EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie“ (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	256
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie für Patienten mit Retinopathie in der Vorgeschichte“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	257
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie für Patienten ohne Retinopathie in der Vorgeschichte“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	257
Abbildung 4-52: Mittlerer HbA _{1c} -Wert über Zeit (Baseline bis Woche 104) bei Patienten mit EAC-bestätigter Retinopathie (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	259
Abbildung 4-53: Mittlerer HbA _{1c} -Wert über Zeit (Baseline bis Woche 104) bei Patienten ohne EAC-bestätigte Retinopathie (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	259
Abbildung 4-54: Inzidenz von Komplikationen diabetischer Retinopathie nach Retinopathie zu Baseline und HbA _{1c} -Senkung zu Woche 16. A: Patienten ohne Retinopathie zu Baseline; B: Patienten mit bestehender Retinopathie zu Baseline. Angegeben sind die beobachteten Inzidenzraten pro 100 <i>Patient Years of Risk</i> (PYR); Fehlerbalken entsprechen den 95 %-KI. Die Zeit unter Risiko ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis oder der Zensierung. Quelle: [72]	260
Abbildung 4-55: Mittlerer HbA _{1c} -Wert im zeitlichen Verlauf (Baseline bis EoT) für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>)	265
Abbildung 4-56: Mittlerer HbA _{1c} -Wert im zeitlichen Verlauf (Baseline bis EoT) für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	266

Abbildung 4-57: Forest-Plot der Meta-Analyse zur mittleren HbA _{1c} -Änderung (Baseline bis EoT) für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>)	269
Abbildung 4-58: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse der Meta-Analyse zur mittleren HbA _{1c} -Änderung (Baseline bis Woche 38 bzw. 44) für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>)	269
Abbildung 4-59: Mittleres Körpergewicht im zeitlichen Verlauf (Baseline bis EoT) für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>)	274
Abbildung 4-60: Mittleres Körpergewicht im zeitlichen Verlauf (Baseline bis EoT) für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	275
Abbildung 4-61: Forest-Plot der Meta-Analyse zur mittleren Körpergewichts-Änderung (Baseline bis EoT) für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>)	278
Abbildung 4-62: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse der Meta-Analyse zur mittleren Körpergewichts-Änderung (Baseline bis Woche 38 bzw. 44) für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>)	279
Abbildung 4-63: Zeitlicher Verlauf des PCS des Fragebogens SF-36v2 über den <i>in-trial</i> -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.	288
Abbildung 4-64: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des Fragebogens SF-36v2 über den <i>in-trial</i> -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.	288
Abbildung 4-65: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Körperliche Rollenfunktion“ des Fragebogens SF-36v2 über den <i>in-trial</i> -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.	289
Abbildung 4-66: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Körperliche Schmerzen“ des Fragebogens SF-36v2 über den <i>in-trial</i> -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.	289
Abbildung 4-67: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Allgemeiner Gesundheitszustand“ des Fragebogens SF-36v2 über den <i>in-trial</i> -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.	290
Abbildung 4-68: Zeitlicher Verlauf des MCS des Fragebogens SF-36v2 über den <i>in-Trial</i> -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.	291
Abbildung 4-69: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Vitalität“ des Fragebogens SF-36v2 über den <i>in-trial</i> -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.	292
Abbildung 4-70: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Soziale Funktionsfähigkeit“ des Fragebogens SF-36v2 über den <i>in-trial</i> -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.	292
Abbildung 4-71: Verlauf der Werte der Dimension „Emotionale Rollenfunktion“ des Fragebogens SF-36v2 über den <i>in-trial</i> -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.	293
Abbildung 4-72: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Mentaler Gesundheitszustand“ des Fragebogens SF-36v2 über den <i>in-trial</i> -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.	293
Abbildung 4-73: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten UE für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).	301
Abbildung 4-74: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignis aus dem SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).	302
Abbildung 4-75: Prävalenz gastrointestinaler Ereignisse nach Behandlungswoche und Schweregrad (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).	302
Abbildung 4-76: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten UE des Schweregrads „mild“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).	303
Abbildung 4-77: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten UE des Schweregrads „moderat“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).	303
Abbildung 4-78: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten UE des Schweregrads „schwer“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).	304
Abbildung 4-79: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignis aus dem SOC „Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).	307
Abbildung 4-80: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignis aus dem SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).	308
Abbildung 4-81: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignis aus dem SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).	308

Abbildung 4-82: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignis aus dem SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	309
Abbildung 4-83: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignis aus dem SOC „Chirurgische und medizinische Eingriffe“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	309
Abbildung 4-84: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „abdominale Beschwerden“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	323
Abbildung 4-85: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Schmerzen Oberbauch“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	323
Abbildung 4-86: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Amylase erhöht“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	324
Abbildung 4-87: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Arthralgie“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	324
Abbildung 4-88: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Brustkorbschmerzen“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	325
Abbildung 4-89: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Chronische Nierenerkrankung“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	325
Abbildung 4-90: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Obstipation“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	326
Abbildung 4-91: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Appetit vermindert“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	326
Abbildung 4-92: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Depression“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	327
Abbildung 4-93: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Diarrhoe“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	327
Abbildung 4-94: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Dyspepsie“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	328
Abbildung 4-95: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Fatigue“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	328
Abbildung 4-96: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Flatulenz“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	329

Abbildung 4-97: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Gastritis“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)..	329
Abbildung 4-98: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Gastrooesophageale Refluxerkrankung“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	330
Abbildung 4-99: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Hyperglykämie“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	330
Abbildung 4-100: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Schlaflosigkeit“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	331
Abbildung 4-101: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Gelenkschwellung“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	331
Abbildung 4-102: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Lipase erhöht“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	332
Abbildung 4-103: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Mikroalbuminurie“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	332
Abbildung 4-104: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	333
Abbildung 4-105: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Myalgie“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)..	333
Abbildung 4-106: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Übelkeit“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)..	334
Abbildung 4-107: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Peripheres Ödem“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	334
Abbildung 4-108: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Periphere Revaskularisierung“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	335
Abbildung 4-109: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Rhinitis“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)...	335
Abbildung 4-110: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Schlafapnoe-Syndrom“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	336
Abbildung 4-111: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Osteoarthritis der Wirbelsäule“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	336

Abbildung 4-112: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Erbrechen“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	337
Abbildung 4-113: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Gewicht erniedrigt“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	337
Abbildung 4-114: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	339
Abbildung 4-115: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE unter Ausschluss der diabetischen Folgekomplikationen für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	340
Abbildung 4-116: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).	341
Abbildung 4-117: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE unter Ausschluss der diabetischen Folgekomplikationen für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	341
Abbildung 4-118: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE aus der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).	346
Abbildung 4-119: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE aus der SOC „Chirurgische und medizinische Eingriffe“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	347
Abbildung 4-120: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE aus dem PT „Koronare Herzerkrankung“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	349
Abbildung 4-121: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE (Gesamtrate) (Baseline bis EoT) (FAS, <i>in-trial</i>)	350
Abbildung 4-122: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz der SUE (Gesamtrate) (Baseline bis EoT) (FAS, <i>in-trial</i>).....	351
Abbildung 4-123: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE unter Ausschluss der diabetischen Folgekomplikationen für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).	352
Abbildung 4-124: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Endpunkt SOC Gastrointestinale Erkrankungen für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).....	355
Abbildung 4-125: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignis aus dem SOC Gastrointestinale Erkrankungen für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).....	356
Abbildung 4-126: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Endpunkt SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).....	357
Abbildung 4-127: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignis aus dem SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).....	358

Abbildung 4-128: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Endpunkt PT Vorhofflimmern für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>)	359
Abbildung 4-129: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignis aus dem PT Vorhofflimmern für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).	360
Abbildung 4-130: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>).	362
Abbildung 4-131: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	363
Abbildung 4-132: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE (Baseline bis EoT) (FAS, <i>in-trial</i>).....	377
Abbildung 4-133: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).....	378
Abbildung 4-134: Anteil der Patienten (%) mit normalem (grün), auffälligem nicht-klinischen (NCS, gelb) und auffälligem klinischen (rot) Befund zur Baseline und zum Ende der Behandlung für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>). L und R bezeichnen das linke (L) bzw. rechte (R) Auge.	392
Abbildung 4-135: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Diabetischen Retinopathie und Komplikation für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	392
Abbildung 4-136: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Hypoglykämie (SUE) für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>). 395	
Abbildung 4-137: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Hypoglykämie (SUE) für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)..	396
Abbildung 4-138: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten symptomatischen Hypoglykämie für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	397
Abbildung 4-139: Forest-Plot der Meta-Analyse für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Hypoglykämie (SUE) für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).....	398
Abbildung 4-140: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Hypoglykämie (SUE) für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).	399
Abbildung 4-141: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Pankreatitis für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	400
Abbildung 4-142: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Pankreatitis für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	401
Abbildung 4-143: Forest-Plot der Meta-Analyse für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Pankreatitis für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).....	402

Abbildung 4-144: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Pankreatitis für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).....	403
Abbildung 4-145: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	405
Abbildung 4-146: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	406
Abbildung 4-147: Forest-Plot der Meta-Analyse für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie (SUE) für Semaglutid vs. Placebo.....	407
Abbildung 4-148: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie für Semaglutid vs. Placebo (FAS, <i>in-trial</i>).....	408
Abbildung 4-149: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten akuten Nierenschädigung für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	410
Abbildung 4-150: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Reaktion an der Injektionsstelle für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	412
Abbildung 4-151: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes für Semaglutid oral vs. Placebo (< 65 Jahre, PIONEER 6, <i>in-trial</i>).....	425
Abbildung 4-152: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zu Eintritt des Todes für Semaglutid oral vs. Placebo (≥ 65 Jahre, PIONEER 6, <i>in-trial</i>).....	426
Abbildung 4-153: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt des kardiovaskulären Todes für Semaglutid oral vs. Placebo (< 65 Jahre, PIONEER 6, <i>in-trial</i>).....	427
Abbildung 4-154: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zu Eintritt des kardiovaskulären Todes für Semaglutid oral vs. Placebo (≥ 65 Jahre, PIONEER 6, <i>in-trial</i>).....	428
Abbildung 4-155: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkt (Baseline-Therapie mit Insulin: ja) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	454
Abbildung 4-156: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkt (Baseline-Therapie mit Insulin: nein) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	454
Abbildung 4-157: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten transienten ischämischen Attacke (Geschlecht: männlich) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	456
Abbildung 4-158: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten transienten ischämischen Attacke (Geschlecht: weiblich) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	456
Abbildung 4-159: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie (Region 2: OECD) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	458

Abbildung 4-160: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie (Region 2: nicht OECD) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	458
Abbildung 4-161: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten symptomatische Hypoglykämie (Geschlecht: männlich) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	467
Abbildung 4-162: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten symptomatische Hypoglykämie (Geschlecht: weiblich) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	468
Abbildung 4-163: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten symptomatischen Hypoglykämie (Baseline CV Erkrankung: klinisch) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	469
Abbildung 4-164: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten symptomatischen Hypoglykämie (Baseline CV Erkrankung: subklinisch) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	470
Abbildung 4-165: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie (SUE) (Alter: < 65 Jahre) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	471
Abbildung 4-166: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie (SUE) (Alter: ≥ 65 Jahre) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	472
Abbildung 4-167: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie (SUE) (Region: West-Europa) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	473
Abbildung 4-168: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie (SUE) (Region: Rest der Welt) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	474
Abbildung 4-169: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis ersten milden UE (Region 2: OECD) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	475
Abbildung 4-170: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis ersten milden UE (Region 2: nicht OECD) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	476
Abbildung 4-171: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten moderaten UE (Baseline-Therapie mit Insulin: ja) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	477
Abbildung 4-172: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten moderaten UE (Baseline-Therapie mit Insulin: nein) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>) ...	478
Abbildung 4-173: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten schweren UE (Baseline-Therapie mit Insulin: ja) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	479
Abbildung 4-174: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten schweren UE (Baseline-Therapie mit Insulin: nein) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>)	480
Abbildung 4-175: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Region 1: West-Europa) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	481
Abbildung 4-176: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Region 1: Rest der Welt) (SUSTAIN 6, FAS, <i>in-trial</i>).....	482

Abbildung 4-177: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Krankheitsschwere: < 8,0 %) (FAS, <i>in-trial</i>).....	483
Abbildung 4-178: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Krankheitsschwere: ≥ 8,0 %) (FAS, <i>in-trial</i>).....	484
Abbildung 4-179: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (GFR: < 30 mL/min/1,73 m ²) (FAS, <i>in-trial</i>)	485
Abbildung 4-180: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (GFR: ≥ 30 mL/min/1,73 m ²) (FAS, <i>in-trial</i>)	486
Abbildung 4-181: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Abdominale Beschwerden (Weiblich) (FAS, <i>in-trial</i>)	487
Abbildung 4-182: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Abdominale Beschwerden (Männlich) (FAS, <i>in-trial</i>).....	488
Abbildung 4-183: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Abdominale Beschwerden (OECD) (FAS, <i>in-trial</i>)	489
Abbildung 4-184: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Abdominale Beschwerden (Nicht-OECD) (FAS, <i>in-trial</i>).....	490
Abbildung 4-185: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Abdominale Beschwerden (klinisch) (FAS, <i>in-trial</i>)	491
Abbildung 4-186: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Abdominale Beschwerden (subklinisch) (FAS, <i>in-trial</i>).....	492
Abbildung 4-187: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Brustkorbschmerzen“ (OECD) (FAS, <i>in-trial</i>)	493
Abbildung 4-188: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Brustkorbschmerzen“ (Nicht-OECD) (FAS, <i>in-trial</i>)	494
Abbildung 4-189: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Depression“ (Krankheitsschwere: < 8,0 %) (FAS, <i>in-trial</i>)	495
Abbildung 4-190: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Depression“ (Krankheitsschwere: ≥ 8,0 %) (FAS, <i>in-trial</i>)	496
Abbildung 4-191: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Obstipation“ (0,5 mg Semaglutid s.c.) (FAS, <i>in-trial</i>)	497
Abbildung 4-192: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Obstipation“ (1,0 mg Semaglutid s.c.) (FAS, <i>in-trial</i>)	498
Abbildung 4-193: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Flatulenz“ (0,5 mg Semaglutid s.c.) (FAS, <i>in-trial</i>)	499
Abbildung 4-194: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Flatulenz“ (1,0 mg Semaglutid s.c.) (FAS, <i>in-trial</i>)	500
Abbildung 4-195: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Rhinitis“ (0,5 mg Semaglutid s.c.) (FAS, <i>in-trial</i>)	501

Abbildung 4-196: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Rhinitis“ (1,0 mg Semaglutid s.c.) (FAS, <i>in-trial</i>)	502
Abbildung 4-197: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Erbrechen“ (0,5 mg Semaglutid s.c.) (FAS, <i>in-trial</i>)	503
Abbildung 4-198: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Erbrechen“ (1,0 mg Semaglutid s.c.) (FAS, <i>in-trial</i>)	504
Abbildung 4-199: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Schlaflosigkeit“ (0,5 mg Semaglutid s.c.) (FAS, <i>in-trial</i>).....	505
Abbildung 4-200: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Schlaflosigkeit“ (1,0 mg Semaglutid s.c.) (FAS, <i>in-trial</i>).....	506
Abbildung 4-201: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Schlaflosigkeit“ (Kein Insulin) (FAS, <i>in-trial</i>).....	507
Abbildung 4-202: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Schlaflosigkeit“ (Insulin) (FAS, <i>in-trial</i>)	508
Abbildung 4-203: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Übelkeit“ (< 65 Jahre) (FAS, <i>in-trial</i>).....	509
Abbildung 4-204: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Übelkeit“ (≥ 65 Jahre) (FAS, <i>in-trial</i>).....	510
Abbildung 4-205: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer ersten Neoplasie (MedDRA-Suche, SUE) für Semaglutid vs. Placebo (< 65 Jahre, Meta-Analyse, <i>in-trial</i>).	527
Abbildung 4-206: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer ersten Neoplasie (MedDRA-Suche, SUE) für Semaglutid vs. Placebo (≥ 65 Jahre, Meta-Analyse, <i>in-trial</i>).	528
Abbildung 4-207: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer ersten Neoplasie (MedDRA-Suche, SUE) für Semaglutid vs. Placebo (Westeuropa, Meta-Analyse, <i>in-trial</i>).	529
Abbildung 4-208: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer ersten Neoplasie (MedDRA-Suche, SUE) für Semaglutid vs. Placebo (Rest der Welt, Meta-Analyse, <i>in-trial</i>).	530
Abbildung 4-209: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ersten Ereignis aus dem SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe für Semaglutid vs. Placebo (≤ 7,5 %, Meta-Analyse, <i>in-trial</i>).	532
Abbildung 4-210: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ersten Ereignis aus dem SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe für Semaglutid vs. Placebo (> 7,5 %, Meta-Analyse, <i>in-trial</i>).	533
Abbildung 4-211: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ersten Ereignis aus dem SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe für Semaglutid vs. Placebo (klinisch, Meta-Analyse, <i>in-trial</i>).	535
Abbildung 4-212: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ersten Ereignis aus dem SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe für Semaglutid vs. Placebo (subklinisch, Meta-Analyse, <i>in-trial</i>).....	536

Abbildung 4-213: CONSORT-Flow-Chart zur Studie PIONEER 6..... 703
Abbildung 4-214: CONSORT-Flow-Chart zur Studie SUSTAIN 6..... 704

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE-Hemmer	<i>Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AMNOG	Arzneimittelneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BL	Baseline (<i>Baseline</i>)
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COPD	Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
CT	Computergestützte Axialtomographie
CVOT	Kardiovaskuläre Endpunktstudien (<i>Cardiovascular Outcome Trial</i>)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	<i>Data Monitoring Committee</i>
DMP	Disease-Management-Programm
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
EAC	Adjudizierungskomitee (<i>Event Adjudication Committee</i>)
EAG	<i>Event Adjudication Group</i> (als Teil des EAC)
eCRF	<i>Electronic Case Report Forms</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EoT	Ende der Behandlung (<i>End of treatment</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FDA	<i>U. S. Food and Drug Administration</i>
FPG	Nüchtern-Plasmaglukosespiegel (<i>Fasting Plasma Glucose</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	<i>Glucagone like peptide 1</i>

Abkürzung	Bedeutung
GLP-1 RA	GLP-1 Rezeptoragonisten
H'g	Hedges'g
HDL-C	<i>High Density Lipoprotein-C</i>
HLGT	<i>High Level Group Term</i> nach MedDRA
HLT	<i>High Level Term</i> nach MedDRA
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IPD	Patientenindividuelle Daten (<i>individual patient data</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to treat</i>
IV/WRS	<i>Interactive Voice-/Web Response System</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	<i>Low Density Lipoprotein-C</i>
LOOCV	<i>Leave-one-out cross validation</i>
MACE	Schweres unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>)
MCS	Psychische Summenskala (<i>Mental Component Summary</i>)
MD	Mittelwertdifferenz (<i>Mean Difference</i>)
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MWD	Mittelwertsdifferenz
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAD	Orales Antidiabetikum
OAK	Orale Antikoagulanzen
OECD	<i>Organisation for Economic Cooperation and Development</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PG	Plasmaglucoosespiegel
PT	Bevorzugter Begriff nach MedDRA (<i>Preferred Term</i>)
qd	1 x täglich
qw	1 x wöchentlich

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized controlled trial</i>)
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SAS	<i>Safety Analysis Set</i>
SD	Standardabweichung (<i>Standard deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>Standard error</i>)
SF-36v2	<i>36-Item Short Form (Version 2)</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (<i>Sodium glucose cotransporter-2</i>)
SMQ	<i>Standardized MedDRA Query</i>
SoC	Patientenindividuelle Hintergrundtherapie gemäß den entsprechenden Leitlinien (<i>Standard of Care</i>)
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (<i>System Organ Class</i>)
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUSAR	Verdachtsfälle unerwarteter schwerwiegender unerwünschte Ereignisse (<i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions</i>)
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TAH	Thrombozytenaggregationshemmeroder
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TZD	Thiazolidindion
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE speziellen Interesses
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Hintergrund

Semaglutid s.c. (Ozempic[®]) ist von der *European Medicines Agency* (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 [1]. 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 [2]. Semaglutid oral (Rybelsus[®]) ist von der EMA seit dem 03.04.2020 auf der Grundlage des PIONEER-Studienprogramms mit gleichem Anwendungsgebiet wie Semaglutid s.c. (Ozempic[®]) zugelassen [3].¹

Auf eine Anfrage an den G-BA erhielt Novo Nordisk in einem Schreiben vom 01.07.2016 die Auskunft, dass *„eine Bewertung neuer Darreichungsformen der bereits bewerteten Wirkstoffe durch den G-BA grundsätzlich nicht vorgesehen ist. Insofern besteht nach Auffassung des G-BA für Semaglutid, welches [...] nach einer erstmaligen Bewertung nach § 35 a SGB V in einer anderen Darreichungsform in Verkehr kommt, keine Verpflichtung zur Vorlage eines Dokuments zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V, sofern sich die Anwendungsgebiete der beiden Arzneimittel nicht unterscheiden.“* [4]. Der G-BA wies Novo Nordisk im Rahmen einer Beratung (2019-B-110) gemäß § 8 AM-NutzenV erneut darauf hin, dass die Zulassung der neuen Darreichungsform nicht zu einer Eröffnung eines Nutzenbewertungsverfahrens führt, da der Wirkstoff bereits bewertet ist und neue Darreichungsformen – anders als neue Anwendungsgebiete – keine automatische Nutzenbewertungspflicht nach sich ziehen [5].

¹ Es handelt sich im Folgenden um den Wortlaut des Anwendungsgebiets gemäß Aufruf zur Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durch den G-BA.

„Rybelsus[®]/Ozempic[®] wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- *als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist*
- *in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.“*

Die Anwendungsgebiete laut jeweiliger Fachinformation sind inhaltlich dazu identisch, weichen im Wortlaut aber minimal voneinander ab:

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

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

„Rybelsus[®] wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- *als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist*
- *in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.“*

Davon unberührt bleibt die Möglichkeit des G-BA, eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 35a Absatz 1 i.V.m. § 3 Absatz 1 Nr. 4 AM-Nutzen-V und 5. Kapitel § 13 Verfo für den Wirkstoff Semaglutid auf Basis des PIONEER-Studienprogramms zu veranlassen.

Das vorliegende Dossier zum Nachweis und zur Bestätigung des Zusatznutzens von Semaglutid (s.c. und oral) wurde aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse auf Basis des Studienprogramms PIONEER und insbesondere der PIONEER 6 der oralen Darreichungsform von Semaglutid (Rybelsus®) veranlasst. Auf eine Anfrage an den G-BA erhielt Novo Nordisk in einem Schreiben vom 28.04.2020 die Auskunft, dass „[...] für die erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse die gesamte verfügbare Evidenz zum Wirkstoff Semaglutid für das zugelassene Anwendungsgebiet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 im Dossier aufbereitet werden [soll]. Dies bedeutet, dass auch die Studie SUSTAIN 6, die im Beschluss vom 2. Mai 2019 bewertet wurde, im Dossier vollumfänglich aufbereitet werden soll.“. [6] Daher werden nachfolgend sowohl die Ergebnisse für die orale Darreichungsform auf Basis der Studie PIONEER 6 wie auch die Ergebnisse für die subkutane Darreichungsform auf Basis der Studie SUSTAIN 6 dargestellt. Für die Studie SUSTAIN 6 wurden aufgrund der zusätzlichen Anforderungen, die sich aus den Änderungen an der Anlage II der Verfo des G-BA vom 21.02.2019 ergeben, die Daten der Sicherheitsendpunkte neu ausgewertet. Zudem werden im vorliegenden Modul 4E die meta-analytisch zusammengefassten Ergebnisse (PIONEER 6 und SUSTAIN 6) beider Darreichungsformen dargestellt. Für die Meta-Analyse wurden weitere Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 neu ausgewertet (*Time-to-event* Analysen).

Zur Ableitung des Zusatznutzens des Wirkstoffes Semaglutid (s.c. und oral) werden primär die Ergebnisse der Meta-Analyse berücksichtigt. Sofern eine zu hohe Heterogenität (Bewertung kontextabhängig, unter Berücksichtigung des Heterogenitätsmaßes I^2 und dem p-Wert zur Heterogenität) vorliegt, werden die Ergebnisse der Einzelstudien zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Fragestellung

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

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Semaglutid entweder in der Kombination mit einem oder zwei anderen glucosesenkenden Arzneimitteln oder in Kombination mit Insulin und nur für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2019-B-110) festgelegt [5]:

für die Kombination mit einem anderen glucosesenkenden Arzneimittel:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid) *oder*
- Metformin + Empagliflozin *oder*
- Metformin + Liraglutid¹ *oder*
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist.

für die Kombination mit zwei anderen glucosesenkenden Arzneimitteln:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin¹ *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid¹ *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

und für die Kombination mit Insulin:

- Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin¹ *oder* Liraglutid¹)

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

Die Vergleichstherapie für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch ihrer makrovaskulären Begleiterkrankungen, gemäß den entsprechenden Nationalen VersorgungsLeitlinien [7] *Standard of Care* (SoC) + Placebo.

In bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wurde diese Vergleichstherapie bereits anerkannt [2, 8].

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

Zugelassene Dosierungen für Semaglutid s.c. (Ozempic®) sind 0,25 mg, 0,5 mg und 1,0 mg 1 x wöchentlich. Die Startdosierung von 0,25 mg Semaglutid s.c. stellt keine Erhaltungsdosis dar [9]. Zugelassene Dosierungen für Semaglutid oral (Rybelsus®) sind 3 mg, 7 mg und 14 mg 1 x täglich. Die Startdosierung von 3 mg Semaglutid oral stellt dabei keine Erhaltungsdosis dar [10].

Datenquellen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Semaglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko wurden die Studien NN9924-4221 (PIONEER 6, Studie mit Semaglutid oral) und NN9535-3744 (SUSTAIN 6, Studie mit Semaglutid s.c.) sowie deren meta-analytische Zusammenfassung identifiziert und herangezogen.

PIONEER 6 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie zur Untersuchung der kardiovaskulären Sicherheit und weiteren Effekten der Behandlung mit Semaglutid oral (7 mg oder 14 mg Erhaltungsdosis) von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM). Die Studie ist Placebo-kontrolliert, aber die Patienten wurden alle zusätzlich nach dem jeweiligen lokalen *Standard of Care* (SoC) sowohl antidiabetisch als auch kardiovaskulär behandelt. So handelt es sich bei den rekrutierten Patienten ausschließlich um Personen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Der Schwere der Erkrankung angemessen, durfte die Begleittherapie nach Ermessen des behandelnden Prüfarztes, jederzeit angepasst werden, um individuelle kardiovaskuläre und antidiabetische Zielwerte zu erreichen und zu halten.

Die Patienten wurden stratifiziert nach klinischem/subklinischem Beweis der kardiovaskulären Erkrankung randomisiert. Die Behandlungsphase der Studie war bis zum Erreichen von mindestens 122 ersten MACE-Ereignissen (*Major Adverse Cardiovascular Event*, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall oder nicht tödlicher Myokardinfarkt) geplant. Die mediane Behandlungsdauer betrug ~16 Monate. Nach Ende der Behandlungsphase schloss sich eine 5-wöchige Follow-up-Phase an. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis. Dieser und die weiteren wichtigen kardiovaskulären und mikrovaskulären Endpunkte wurden durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee adjudiziert.

Die Methodik und Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 wurden bereits im AMNOG-Verfahren D-404 (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404) vom 01. November 2018 dargestellt und durch den G-BA bewertet [11]. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie zur Untersuchung der kardiovaskulären Sicherheit und weiteren Effekten der Behandlung mit Semaglutid s.c. (0,5 und 1 mg) von Patienten mit T2DM. Die Behandlungsphase der Studie SUSTAIN 6 betrug für alle Patienten 104 Wochen, da die angestrebte Mindestanzahl von 122 ersten MACE-Ereignissen (*Major Adverse Cardiovascular Event*, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall oder nicht tödlicher Myokardinfarkt) innerhalb dieser Behandlungsphase erreicht wurde. Nach Ende der Behandlungsphase schloss sich eine 5-wöchige Follow-up-Phase an. Die Studie SUSTAIN 6 war somit ereignisgesteuert und hatte eine vorgegebene Mindestlaufzeit von 104 Wochen.

Eine ergänzend durchgeführte bibliographische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern ergaben keine weiteren relevanten Studien (RCT) im Anwendungsgebiet, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid herangezogen werden können. Die Ergebnisse der Suchen finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.1 und die Dokumentation der Recherche in Anhang 4-A und Anhang 4-B.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Semaglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) und hohem kardiovaskulärem Risiko sind in

Tabelle 4-1 dargestellt.

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

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1 Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.	A1 Andere Indikation als E1
Intervention	E2 Semaglutid in zugelassener Dosierung + SoC ¹	A2 Andere Intervention als E2
Komparator	E3 SoC ¹ + Placebo	A3 Andere Vergleichsintervention als A3
Endpunkte	E4 Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: Gesamtmortalität Morbidity Kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt) Mikrovaskuläre Ereignisse (Nephropathie, diabetische Retinopathie)	A4 Keine Angaben zu mindestens einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit	
Studientyp	E5 Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT)	A5 Studie ist keine RCT
Studiendauer	E6 Studiendauer von mindestens 24 Wochen	A6 Studien kürzer als E6
Publikationstyp	E7 Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	A7 Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne ausführliche Ergebnisberichte, Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
Sprache	E8 Deutsch oder Englisch	A8 Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch
1: Patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der makrovaskulären Begleiterkrankungen gemäß den entsprechenden nationalen Leitlinien, einschließlich Empagliflozin oder Liraglutid und/oder Humaninsulin.		

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte sowohl auf Studienebene als auch für jeden patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Die detaillierte Darstellung für die Studie NN9924-4221 (PIONEER 6, Studie mit Semaglutid oral) und die Studie NN9535-3744 (SUSTAIN 6, Studie mit Semaglutid s.c.) findet sich in Anhang 4-F.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 wurden ausführlich in Anhang 4-E beschrieben und entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14), einschließlich der CONSORT-Flow-Charts in Abbildung 4-213 und Abbildung 4-214, dargestellt.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien *Mortalität*, *Morbidität*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit*. Die eingeschlossenen Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2.2 detailliert beschrieben und die Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Semaglutid aus der Studie PIONEER 6, der Studie SUSTAIN 6 und der Meta-Analyse (PIONEER 6 und SUSTAIN 6) wurden in Abschnitt 4.3.1.3 für jeden patientenrelevanten Endpunkt tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben.

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden für kontinuierliche Endpunkte die Mittelwertdifferenz und standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) und für *Time-to-event* Analysen das Hazard Ratio berechnet und dargestellt.

Die Studien NN9924-4221 (PIONEER 6, Studie mit Semaglutid oral) und NN9535-3744 (SUSTAIN 6, Studie mit Semaglutid s.c.) waren für die Meta-Analysen hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit für die Zusammenfassung der Ergebnisse geeignet und wiesen eine ausreichende medizinische und methodische Vergleichbarkeit auf. Die Berechnung der Meta-Analysen erfolgte auf Basis von Modellen mit festen Effekten (inverse Varianz).

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 beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischem Zusatznutzen

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen basieren auf den pivotalen RCT PIONEER 6 (P6) und SUSTAIN 6 (S6). Wenn möglich wurde die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse (Meta) der beiden Studien zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Von dieser Maßgabe wurde abgewichen, wenn eine meta-analytische Zusammenfassung aufgrund abweichender Operationalisierungen der Endpunkte in den beiden Studien oder aufgrund einer zu hohen statistischen Heterogenität der Ergebnisse (gemessen anhand des p-Wertes für die Heterogenität und des Heterogenitätsparameters I^2 [12] nicht möglich war.

Medizinischer Nutzen

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Semaglutid ist mit der Zulassung durch die *European Medicines Agency* (EMA) bereits nachgewiesen [3, 13].

Medizinischer Zusatznutzen

Die im folgenden dargestellten Effektschätzer wurden entweder im Rahmen des Studienberichts oder *post hoc* gemäß den Anforderungen des G-BA berechnet. Die Details der allgemeinen Methodik sind Abschnitt 4.2.5.2.2 zu entnehmen. Die Meta-Analyse der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 ist in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben.

Mortalität

Gesamtmortalität

Aufgrund der zu hohen Heterogenität ($I^2 = 80,6 \%$; p-Wert: 0,0207) der Ergebnisse war es nicht möglich, die Ergebnisse zur Gesamtmortalität der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 meta-analytisch zusammenzufassen.

Im Verlauf der Studie PIONEER 6 verstarben unter Semaglutid oral + SoC im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) 23 Patienten (1,4 %). Unter Placebo + SoC verstarben hingegen 45 Patienten (2,8 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid oral + SoC.

P6: HR [95 % KI]; p-Wert: 0,51 [0,31; 0,84]; **0,0078**

Im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 verstarben im Zeitraum von der Randomisierung bis Woche 104 62 Patienten (3,76 %) unter Behandlung mit Semaglutid s.c. + SoC und 60 Patienten (3,64 %) unter Placebo + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant.

S6: HR [95 % KI]; p-Wert: 1,031 [0,723; 1,470]; 0,8671

Kardiovaskulärer Tod

Aufgrund der zu hohen Heterogenität der Ergebnisse (p-Wert: 0,0760; $I^2 = 66,6$ %) war es nicht möglich, die Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 meta-analytisch zusammenzufassen.

In der Studie PIONEER 6 war im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis EoT bei 15 Patienten (0,9 %) unter Semaglutid oral + SoC ein kardiovaskulärer Tod eingetreten, wohingegen 30 Patienten (1,9 %) unter Placebo + SoC an kardiovaskulärer Ursache (einschließlich Tod unbestimmter Ursache) verstorben waren. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid oral + SoC.

P6: HR [95 % KI]; p-Wert: 0,49 [0,27; 0,92]; **0,0261**

In der Studie SUSTAIN 6 waren im Zeitraum von der Randomisierung bis Woche 104 44 Patienten (2,67 %) unter Semaglutid s.c. + SoC und 46 Patienten (2,79 %) unter Placebo + SoC aufgrund kardiovaskulärer Ursachen verstorben (einschließlich Tod unbestimmter Ursache). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant.

S6: HR [95 % KI]; p-Wert: 0,955 [0,631; 1,443]; 0,8258

Morbidität

MACE

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt „MACE“ zeigt, dass im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis EoT bei 169 Patienten (5,2 %) unter Semaglutid + SoC und bei 222 Patienten (6,8 %) unter Placebo + SoC ein MACE-Ereignis aufgetreten war. Insgesamt zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Semaglutid.

Meta: HR [95 % KI]; p-Wert: 0,76 [0,62; 0,92]; **0,0062**

Der Endpunkt MACE umfasst neben dem kardiovaskulären Tod die Morbiditätsendpunkte nicht tödlicher Schlaganfall und nicht tödlicher Myokardinfarkt.

Nicht tödlicher Schlaganfall

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt „erster EAC-bestätigter nicht tödlicher Schlaganfall“ zeigt, dass im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis EoT bei 39 Patienten (1,2 %) unter Semaglutid + SoC und bei 60 Patienten (1,9 %) unter Placebo + SoC ein nicht tödlicher Schlaganfall aufgetreten ist. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Semaglutid.

Meta: HR [95 % KI]; p-Wert: 0,65 [0,43; 0,97]; **0,0346**

Transitorische ischämische Attacke

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt „transitorische ischämische Attacke“ zeigt, dass im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis EoT bei 15 Patienten (0,5 %) unter Semaglutid + SoC und bei 22 Patienten (0,7 %) unter Placebo + SoC eine transitorische ischämische Attacke aufgetreten ist. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Meta: HR [95 % KI]; p-Wert: 0,69 [0,36; 1,32]; 0,2605

Nicht tödlicher Myokardinfarkt

Aufgrund der zu hohen Heterogenität der Ergebnisse (p-Wert: 0,1310; $I^2 = 57,9\%$) war es nicht möglich, die Ergebnisse zum nicht tödlichen Myokardinfarkt der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 meta-analytisch zusammenzufassen.

In der Studie PIONEER 6 ist im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis EoT bei 37 Patienten (2,3 %) unter Semaglutid oral + SoC und bei 31 Patienten (1,9 %) unter Placebo + SoC ein nicht tödlicher Myokardinfarkt aufgetreten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant.

P6: HR [95 % KI]; p-Wert: 1,18 [0,73; 1,90]; 0,5044

In der Studie SUSTAIN 6 trat im Zeitraum von der Randomisierung bis Woche 104 bei 47 Patienten (2,85 %) unter Semaglutid s.c. + SoC und bei 64 Patienten (3,88 %) unter Placebo + SoC mindestens ein nicht tödlicher Myokardinfarkt auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant.

S6: HR [95 % KI]; p-Wert: 0,729 [0,501; 1,063]; 0,1004

Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ zeigt, dass im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis EoT bei 33 Patienten (1,0 %) unter Semaglutid + SoC und bei 34 Patienten (1,0 %) unter Placebo + SoC eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris erfolgt war. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant.

Meta: HR [95 % KI]; p-Wert: 0,98 [0,60; 1,58]; 0,9202

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zeigt, dass im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis EoT bei 80 Patienten (2,5 %) unter Semaglutid + SoC und bei 78 Patienten (2,4 %) unter Placebo + SoC eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz erfolgte. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Meta: HR [95 % KI]; p-Wert: 1,03 [0,75; 1,40]; 0,8677

Koronare Revaskularisierung (SUSTAIN 6)

In der Studie PIONEER 6 wurde dieser Endpunkt nicht als prä-spezifizierter Endpunkt erhoben und kann daher nicht für eine Meta-Analyse mit SUSTAIN 6 herangezogen werden. In der Studie SUSTAIN 6 wurde im Zeitraum von der Randomisierung bis Woche 104 bei 70 Patienten (4,2 %) unter Semaglutid s.c. + SoC und bei 103 Patienten (6,2 %) unter Placebo + SoC mindestens eine koronare Revaskularisierung vorgenommen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid s.c.. So war das Risiko für eine koronare Revaskularisierung unter Semaglutid s.c. + SoC um 33 % geringer als unter Placebo + SoC.

S6: HR [95 % KI]; p-Wert: 0,67 [0,50; 0,91]; **0,0101**

Neue oder sich verschlechternde Nephropathie (SUSTAIN 6)

In der Studie PIONEER 6 wurde dieser Endpunkt nicht als prä-spezifizierter Endpunkt erhoben und kann daher nicht für eine Meta-Analyse mit SUSTAIN 6 herangezogen werden. In der Studie SUSTAIN 6 trat im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 bei 62 Patienten (3,76 %) unter Behandlung mit Semaglutid s.c.+ SoC im Vergleich zu 100 Patienten (6,06 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC mindestens eine neue oder sich verschlechternde Nephropathie auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid s.c.+ SoC. So ist das Risiko, eine neue oder sich verschlechternde Nephropathie zu erleiden, unter Semaglutid s.c.+ SoC um 40 % geringer als unter Placebo + SoC.

S6: HR [95 % KI]; p-Wert: 0,609 [0,444; 0,837]; **0,0022**

Komplikationen bei diabetischer Retinopathie (SUSTAIN 6)

In der Studie PIONEER 6 wurde dieser Endpunkt als UESI erhoben und wird an entsprechender Stelle bei den Sicherheitsendpunkten diskutiert (s. u.). Im Gegensatz dazu wurde dieser Endpunkt in der SUSTAIN 6 durch ein EAC bestätigt. Es trat im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 bei 50 Patienten (3,03 %) unter Semaglutid s.c.+ SoC und bei 29 Patienten (1,76 %) unter Placebo + SoC mindestens eine Komplikation bei diabetischer Retinopathie auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zuungunsten von Semaglutid s.c.

S6: HR [95 % KI]; p-Wert: 1,733 [1,097; 2,739]; **0,0184**

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

Änderung des HbA_{1c}-Wertes

Aufgrund der zu hohen Heterogenität der Ergebnisse (p-Wert: 0,0016; I² = 90,7 %) war es nicht möglich, die Ergebnisse zur Änderung des HbA_{1c}-Wertes der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 meta-analytisch zusammenzufassen.

In der Studie PIONEER 6 betrug die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis EoT bei den Patienten unter Semaglutid oral + SoC -1,00 Prozentpunkte und bei den Patienten unter Placebo + SoC lediglich -0,34 Prozentpunkte. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid oral und gemessen an der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g klinisch relevant.

P6: MWD [95 % KI]; p-Wert: -0,66 [-0,74; -0,59]; < **0,0001**

H'g [95 % KI]: -0,50 [-0,57; -0,43]

In der Studie SUSTAIN 6 betrug die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Woche 104 bei den Patienten, die mit Semaglutid s.c.+ SoC behandelt wurden, -1,26 %-Punkte und bei den Patienten unter Placebo + SoC -0,39 %-Punkte. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid s.c. und gemessen an der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g klinisch relevant, da das 95 %-Konfidenzintervall des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag.

S6: MD [95 % KI]; p-Wert: -0,87 [-0,97; -0,77]; < **0,0001**

H'g [95 % KI]: -0,54 [-0,61; -0,47]

Änderung des Körpergewichts

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ ergab eine erhebliche Differenz der mittleren Änderung des Körpergewichts zwischen den Behandlungsarmen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid. Der beobachtete Vorteil von Semaglutid + SoC hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts war gemäß diesem Effektschätzer klinisch relevant, da das 95 %-Konfidenzintervall des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag.

Meta: MD [95 % KI]; p-Wert: -3,52 [-3,80; -3,24]; < **0,0001**

H'g [95 % KI]: -0,63 [-0,68; -0,58]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2-PCS (SUSTAIN 6)

In der Studie PIONEER 6 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. In SUSTAIN 6 betrug die mittlere Änderung der körperlichen Summenskala des SF-36v2 (SF-36v2-PCS) von Baseline bis Woche 104 bei den Patienten unter Semaglutid s.c. + SoC 1,13 Punkte, wohingegen diese bei den Patienten unter Placebo + SoC nur 0,08 Punkte betrug. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid s.c. Gemessen an der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass das Ausmaß des Effektes in einem irrelevanten Bereich liegt. Daher wird das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

S6: MD [95 % KI]; p-Wert: 1,05 [0,50; 1,60]; **0,0002**

H'g [95 % KI]; 0,09 [0,02; 0,16]

SF-36v2-MCS (SUSTAIN 6)

In der Studie PIONEER 6 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. In SUSTAIN 6 betrug die mittlere Änderung der psychischen Summenskala des SF-36v2 (SF-36v2-MCS) von Baseline bis Woche 104 bei den Patienten mit Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung 0,43 Punkte und bei den Patienten mit Placebo + SoC -0,14 Punkte. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

S6: MD [95 % KI]; p-Wert: 0,57 [-0,11; 1,25]; 0,1023

Sicherheit

Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE) (SUSTAIN 6)

In der Studie PIONEER 6 wurde ein zielgerichteter Ansatz für die Erhebung von Sicherheitsdaten verfolgt, da die restlichen Studien im PIONEER-Programm sowie das SUSTAIN-Studienprogramm von Semaglutid s.c. das Sicherheitsprofil des Wirkstoffs Semaglutid bereits hinreichend abbildeten. In der Studie PIONEER 6 wurden daher neben allen SUEs nur bestimmte, prädefinierte nicht-schwerwiegende UEs erfasst; eine Vollerhebung aller aufgetretenen nicht-schwerwiegenden UEs fand nicht statt. Aufgrund der unterschiedlichen Endpunkterhebungen wird an dieser Stelle nur die UE-Gesamtrate der Studie SUSTAIN 6 dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1.1).

In der Studie SUSTAIN 6 trat im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 bei 1.472 Patienten (89,3 %) mit Semaglutid s.c. + SoC und 1.484 Patienten (90,0 %) mit SoC + Placebo mindestens ein UE auf. Das RR hingegen liegt bei 0,99 [0,97; 1,02] mit einem p-Wert von 0,5299.

S6: HR [95 % KI]; p-Wert: 1,10 [1,03; 1,19]; **0,0075**

Eine Aufschlüsselung der UE nach SOC und *Preferred Term* (PT) nach MedDRA ergab, dass Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Psychiatrische Erkrankungen unter Semaglutid s.c. + SoC häufiger auftraten als unter Placebo + SoC. So waren bei Patienten, die mit Semaglutid s.c. behandelt wurden, gastrointestinale Ereignisse die häufigsten UE auf SOC-Ebene. Unter Placebo + SoC traten hingegen Ereignisse der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, chirurgische und medizinische Eingriffe sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege signifikant häufiger auf als unter Semaglutid s.c. + SoC.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten SUE“ zeigt, dass im Zeitraum von Randomisierung bis EoT bei 889 Patienten (27,4 %) unter Semaglutid + SoC und bei 998 Patienten (30,8 %) unter Placebo + SoC mindestens ein SUE aufgetreten war. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid.

Meta: HR [95 % KI]; p-Wert: 0,88 [0,81; 0,97]; **0,0074**

Bei Ausschluss der als SUE dokumentierten diabetischen Folgekomplikationen (definiert mit Hilfe einer Auswahl an PTs, die makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen des Diabetes darstellen) liegt ebenfalls ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Semaglutid für SUE vor. Im Zeitraum von Randomisierung bis EoT ist demnach bei 747 Patienten (23,1 %) unter Semaglutid + SoC und bei 826 Patienten (25,5 %) unter Placebo + SoC mindestens ein SUE aufgetreten.

Meta: HR [95 % KI]; p-Wert: 0,90 [0,82; 1,00]; **0,0417**

SOC Gastrointestinale Erkrankungen (SUE)

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ (SUE) zeigt, dass im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis EoT bei 104 Patienten (3,2 %) unter Semaglutid + SoC ein schwerwiegendes Ereignis aufgetreten ist, wohingegen 74 Patienten (2,3 %) unter Placebo + SoC ein dieser SOC zugeordnetes schwerwiegendes Ereignis erlitten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zuungunsten von Semaglutid + SoC.

Meta: HR [95 % KI]; p-Wert: 1,42 [1,06; 1,92]; **0,0207**

SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe (SUE)

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 ergab, dass im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis EoT bei 95 Patienten (2,9 %) unter Semaglutid + SoC ein schwerwiegendes Ereignis aus der SOC „Chirurgische und medizinische Eingriffe“ (SUE) eingetreten ist, wohingegen 136 Patienten (4,2 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC ein schwerwiegendes Ereignis aus dieser SOC erlitten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid + SoC.

Meta: HR [95 % KI]; p-Wert: 0,70 [0,54; 0,91]; **0,0073**

PT Vorhofflimmern (SUE)

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den PT „Vorhofflimmern“ (SUE) zeigt, dass im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis EoT bei 32 Patienten (1,0 %) unter Semaglutid + SoC ein schwerwiegendes Ereignis eingetreten ist, wohingegen bei 52 Patienten (1,6 %) unter Placebo + SoC ein derartiges Ereignis auftrat. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid + SoC.

Meta: HR [95 % KI]; p-Wert: 0,62 [0,40; 0,96]; **0,0316**

Therapieabbruch aufgrund von UE

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ zeigt, dass im Zeitraum von Randomisierung bis Ende der Behandlung (EoT) 399 Patienten (12,3 %) unter Semaglutid + SoC und 214 Patienten (6,6 %) unter Placebo + SoC die Therapie aufgrund von UE vorzeitig abbrachen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zuungunsten von Semaglutid.

Meta: HR [95 % KI]; p-Wert: 1,94 [1,64; 2,29]; **< 0,0001**

Die Aufschlüsselung der Therapieabbrüche nach SOC zeigt, dass der für die Gesamtrate beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hauptsächlich auf Therapieabbrüchen aufgrund gastrointestinaler Ereignisse beruht. So brachen 238 Patienten (7,3 %) unter Semaglutid + SoC und 49 Patienten (1,5 %) unter Placebo + SoC die Therapie aufgrund gastrointestinaler Ereignisse vorzeitig ab. Für weitere unerwünschte Ereignisse, die zum vorzeitigen Therapieabbruch führten, zeigt sich auf SOC-Ebene kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI)

Diabetische Retinopathien und Komplikationen (PIONEER 6)

In der Studie SUSTAIN 6 wurde diabetische Komplikationen als Morbiditätsendpunkt erhoben und an entsprechender Stelle in diesem Modul diskutiert (s. o.). Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis EoT ist in der Studie PIONEER 6 bei 113 Patienten (7,1 %) unter Semaglutid oral + SoC und bei 101 Patienten (6,3 %) unter Placebo + SoC mindestens eine diabetische Retinopathie aufgetreten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant. Nur eines der insgesamt 214 Ereignisse (aufgetreten im Placebo-Arm) wurde als SUE kategorisiert.

P6: HR [95 % KI]; p-Wert: 1,11 [0,85; 1,45]; 0,4568

Schwere Hypoglykämie (als SUE berichtet)

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hypoglykämie (SUE)“ zeigt, dass im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis EoT bei 34 Patienten (1,0 %) unter Semaglutid + SoC und bei 27 Patienten (0,8 %) unter Placebo + SoC mindestens eine schwere Hypoglykämie aufgetreten ist. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

Meta: HR [95 % KI]; p-Wert: 1,26 [0,76; 2,08]; 0,3748

Symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL) (SUSTAIN 6)

In der Studie PIONEER 6 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. In der Studie SUSTAIN 6 trat im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 bei 382 Patienten (23,2 %) unter Semaglutid s.c.+ SoC und bei 355 Patienten (21,5 %) unter Placebo + SoC mindestens eine symptomatische Hypoglykämie auf. Es war somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen zu verzeichnen.

S6: HR [95 % KI]; p-Wert: 1,11 [0,96; 1,28]; 0,1692

Pankreatitis

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt „Pankreatitis“ zeigt, dass im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) bei 5 Patienten (0,2 %) unter Semaglutid + SoC und bei 11 Patienten (0,3 %) unter Placebo + SoC eine Pankreatitis aufgetreten war. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

Meta: HR [95 % KI]; p-Wert: 0,46 [0,16; 1,31]; 0,1453

Neoplasien

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie“ zeigt, dass im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis EoT bei 103 Patienten (3,2 %) unter Semaglutid + SoC und bei 115 Patienten (3,5 %) unter Placebo + SoC eine Neoplasie aufgetreten war. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,3878$).

Meta: HR [95 % KI]; p-Wert: 0,89 [0,68; 1,16]; 0,3878

Akute Nierenschädigung (adjudiziert) (PIONEER 6)

Dieser Endpunkt wurde in der Studie SUSTAIN 6 nicht als adjudizierter Endpunkt erhoben, daher wird nur das Ergebnis der Studie PIONEER 6 dargestellt und keine Meta-Analyse berechnet. Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis EoT trat in der Studie PIONEER 6 bei 38 Patienten (2,4 %) unter Semaglutid oral + SoC und bei 38 Patienten (2,4 %) unter Placebo + SoC eine akute Nierenschädigung auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

P6: HR [95 % KI]; p-Wert: 0,99 [0,63; 1,55]; 0,9645

Reaktionen an der Injektionsstelle (SUSTAIN 6)

In der Studie PIONEER 6 wurde dieses PT nicht gesondert untersucht, da es sich bei Rybelsus® um eine orale Formulierung handelt. Bei Ozempic® ist der Endpunkt von Relevanz, da es sich um eine subkutane Darreichung handelt. In der Studie SUSTAIN 6 trat im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 bei 17 Patienten (1,0 %) mit Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung und bei 21 Patienten (1,3 %) mit Placebo + SoC mindestens eine Reaktion an der Injektionsstelle auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant.

S6: HR [95 % KI]; p-Wert: 0,81 [0,43; 1,53]; 0,5155

Effektmodifikation in Subgruppen

Bei der Beurteilung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollten die mit multiplem Testen in Zusammenhang stehende α -Fehler-Kumulierung, die die Zunahme der Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art (falsch positive Testergebnisse) beschreibt, sowie bei der Interpretation der Resultate die kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen berücksichtigt werden.

Bei den Subgruppenanalysen der Studie PIONEER 6 handelt es sich um insgesamt bis zu 212 Tests auf Interaktion. 5 % der Tests, d. h. 11 Interaktionstests, sind somit potenziell falsch positiv. 11 der Tests weisen einen p-Wert $< 0,05$ auf, d. h. die Anzahl positiver Interaktionstests liegt damit genau auf der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl potenziell falsch positiver Interaktionstests. Außerdem zeigte sich für keines der untersuchten Subgruppenmerkmale ein konsistenter Effekt über mehrere Endpunkte hinweg. Auf Grund dessen wird insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen (Abschnitt 4.3.1.3.2.).

Bei den Subgruppenanalysen der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um insgesamt bis zu 653 Tests auf Interaktion. 5 % der Tests, d. h. 33 Interaktionstests, sind somit potenziell falsch positiv. 34 der Tests weisen einen p-Wert $< 0,05$ auf, d. h. die Anzahl positiver Interaktionstests liegt damit knapp über der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl potenziell falsch positiver Interaktionstests. Außerdem zeigte sich für keines der untersuchten Subgruppenmerkmale ein konsistenter Effekt über mehrere Endpunkte hinweg. Auf Grund dessen wird insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen (Abschnitt 4.3.1.3.2.).

Bei den unter Abschnitt 4.3.1.3.4.1 aufgeführten Ergebnissen den Subgruppenanalysen der Meta-Analyse handelt es sich um insgesamt bis zu 140 Tests auf Interaktion. 5 % der Tests, d. h. 7 Interaktionstests, sind somit potenziell falsch positiv. 12 der Tests weisen einen p-Wert $< 0,05$ auf, d. h. die Anzahl positiver Interaktionstests liegt damit knapp über der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl. Außerdem zeigte sich für keines der untersuchten Subgruppenmerkmale ein konsistenter Effekt über mehrere Endpunkte hinweg. Auf Grund dessen wird insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen (Abschnitt 4.3.1.3.4).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Die Ergebnisse der diesem Dossier zugrunde liegenden Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 und die Meta-Analyse (PIONEER 6 und SUSTAIN 6) belegen die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid zur Behandlung des T2DM bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko. Aufgrund der Größe der Studienpopulation von 6.715 Patienten in der Meta-Analyse und der vulnerablen Patientenpopulation sind die Ergebnisse dieser Studie von außerordentlicher Relevanz.

Insgesamt ergibt sich für die Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Semaglutid + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC. Der Zusatznutzen basiert auf Vorteilen in den Endpunktkategorien *Mortalität*, *Morbidität* und *Sicherheit*. Besonders hervorzuheben ist die beobachtete kardiovaskuläre Risikoreduktion, die sich insbesondere in der Reduktion des Risikos für das Auftreten nicht tödlicher Schlaganfälle (*Morbidität*) durch die Behandlung mit Semaglutid + SoC zeigt. Gemäß der AM-NutzenV entspricht die Risikoreduktion in der kardiovaskulären Mortalität in PIONEER 6 einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer [14]. Darüber hinaus liegen signifikante Vorteile für Semaglutid + SoC in der Vermeidung von Nephropathien, koronaren Revaskularisierungen, der Senkung des HbA_{1c}-Wertes sowie der Reduktion des Körpergewichts der Patienten vor.

Bezüglich der Sicherheit zeigt Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse gegenüber der Therapie mit Placebo + SoC. Außerdem wurde in den Studien eine signifikante Reduktion unerwünschter Ereignisse in der SOC „Operationen und medizinische Eingriffe“ sowie beim PT „Vorhofflimmern“ beobachtet. Die für die Therapie mit GLP-1 Rezeptoragonisten typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen, die auch in einer erhöhten Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UE resultierten, stellen den Zusatznutzen von Semaglutid in der Endpunktkategorie *Sicherheit* hingegen nicht in Frage, da es sich dabei überwiegend um nicht schwerwiegende Ereignisse handelte.

In der Gesamtbewertung der einzelnen Endpunktkategorien ist eine deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens gegenüber der zVT festzustellen, die sich in einer Verlängerung der Lebensdauer, einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen äußert. Entsprechend der AM-NutzenV § 5, Absatz 7 [14] liegt für Semaglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Placebo + SoC vor.

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

<i>Nutzendimension</i> Bezeichnung des Endpunkts	<i>Grundlage</i> PIONEER 6/ SUSTAIN 6/ Meta-Analyse	<i>Effektmaß¹ [95 %-KI]</i> p-Wert	<i>Zusatznutzen</i>	
			Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
<i>Mortalität</i>				
Gesamtmortalität ^{2,3,5}	PIONEER 6	HR: 0,51 [0,31; 0,84] p-Wert: 0,0078	beträchtlich	Hinweis
	SUSTAIN 6	HR: 1,03 [0,72; 1,47] p-Wert: 0,8671		
Kardiovaskuläre Mortalität ^{2,3,5}	PIONEER 6	HR: 0,49 [0,27; 0,92] p-Wert: 0,0261	beträchtlich	Hinweis
	SUSTAIN 6	HR: 0,96 [0,63; 1,44] p-Wert: 0,8258		
<i>Morbidität</i>				
<i>Kardiovaskuläre Morbidität</i>				
MACE ^{1,2} (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall)	Meta-Analyse	HR: 0,76 [0,62; 0,92] p-Wert: 0,0062	beträchtlich	Beleg
Nicht tödlicher Schlaganfall ^{1,2}	Meta-Analyse	HR: 0,65 [0,43; 0,97] p-Wert: 0,0346	beträchtlich	Beleg
Transitorische ischämische Attacke (TIA) ^{1,2}	Meta-Analyse	HR: 0,69 [0,36; 1,32] p-Wert: 0,2605	Zusatznutzen nicht belegt	-

Nutzendimension Bezeichnung des Endpunkts	Grundlage PIONEER 6/ SUSTAIN 6/ Meta-Analyse	Effektmaß ¹ [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
			Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Nicht tödlicher Myokardinfarkt ^{2,3}	PIONEER 6	HR: 1,18 [0,73; 1,90] p-Wert: 0,5044	Zusatznutzen nicht belegt.	-
	SUSTAIN 6	HR: 0,73 [0,50; 1,06] p-Wert: 0,1004		
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris ^{1,2}	Meta-Analyse	HR: 0,98 [0,60; 1,58] p-Wert: 0,9202	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ^{1,2}	Meta-Analyse	HR: 1,03 [0,75; 1,40] p-Wert: 0,8677	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Koronare Revaskularisierung ⁴	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	beträchtlich	Hinweis
	SUSTAIN 6	HR: 0,678 [0,500; 0,919] p-Wert: 0,0122		
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie ⁴	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	beträchtlich	Hinweis
	SUSTAIN 6	HR: 0,609 [0,444; 0,837] p-Wert: 0,0022		
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie ⁴	PIONEER 6	<i>Siehe UESI</i>	Schadenspotenzial	Hinweis
	SUSTAIN 6	HR: 1,733 [1,097; 2,739] p-Wert: 0,0184		
Weitere diabetesspezifische Morbiditätsendpunkte				
Änderung des HbA _{1c} bis EoT ³	PIONEER 6	MWD: -0,66 [-0,74; -0,59] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -0,50 [-0,57; -0,43]	gering	Beleg
	SUSTAIN 6	MWD: -0,87 [-0,97; -0,77] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -0,54 [-0,61; -0,47]		
Änderung des Körpergewichts bis EoT ¹	Meta-Analyse	MWD: -3,52 [-3,80; -3,24] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -0,63 [-0,68; -0,58]	gering	Beleg
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SF-36v2				
PCS ⁴	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Zusatznutzen nicht belegt.	-

Nutzendimension Bezeichnung des Endpunkts	Grundlage PIONEER 6/ SUSTAIN 6/ Meta-Analyse	Effektmaß ¹ [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
			Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
	SUSTAIN 6	MD: 1,05 [0,50; 1,60] p = 0,0002 H' g: 0,09 [0,02; 0,16]		
MCS ⁴	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Zusatznutzen nicht belegt.	-
	SUSTAIN 6	MD: 0,57 [-0,11; 1,25] p = 0,1023		
Sicherheit				
Gesamtraten				
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE ^{1,4,6}	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Zusatznutzen / Schadenspotenzial nicht belegt. ⁶	-
	SUSTAIN 6	HR: 1,10 [1,03; 1,19] p-Wert: 0,0075		
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE ¹	Meta-Analyse	HR: 0,88 [0,81; 0,97] p-Wert: 0,0074	beträchtlich	Beleg
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE ohne diabetische Folge- komplikationen ¹	Meta-Analyse	HR: 0,90 [0,82; 1,00] p-Wert: 0,0417	beträchtlich	Beleg
Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE ¹	Meta-Analyse	HR: 1,94 [1,64; 2,29] p-Wert: < 0,0001	Schadens- potenzial	Beleg
SOC Operationen und medizinische Eingriffe (SUE) ¹	Meta-Analyse	HR: 0,70 [0,54; 0,91] p-Wert: 0,0073	gering	Beleg
SOC Gastrointestinale Erkrankungen (SUE) ¹	Meta-Analyse	HR: 1,42 [1,06; 1,92] p-Wert: 0,0207	Schadens- potenzial	Beleg
PT Vorhofflimmern (SUE) ¹	Meta-Analyse	HR: 0,62 [0,40; 0,96] p-Wert: 0,0316	gering	Beleg
UE speziellen Interessen (UESI)				
Diabetische Retinopathie und Komplikationen ⁴	PIONEER 6	HR: 1,11 [0,85; 1,45] p-Wert: 0,4568	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt	-
	SUSTAIN 6	<i>Siehe Komplikationen bei diabetischer Retinopathie</i>		
Symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL) ⁴	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
	SUSTAIN 6	HR: 1,11 [0,96; 1,28] p-Wert: 0,1692		

Nutzendimension Bezeichnung des Endpunkts	Grundlage PIONEER 6/ SUSTAIN 6/ Meta-Analyse	Effektmaß¹ [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
			Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Schwere Hypoglykämie ¹	Meta-Analyse	HR: 1,26 [0,76; 2,08] p-Wert: 0,3748	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt	-
Reaktionen an der Injektionsstelle (MedDRA-Suche) ⁴	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
	SUSTAIN 6	HR: 0,81 [0,43; 1,53] p-Wert: 0,5155		
Pankreatitis (MedDRA-Suche) ¹	Meta-Analyse	HR: 0,46 [0,16; 1,31] p-Wert: 0,1453	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt	-
Neoplasie (MedDRA-Suche) ¹	Meta-Analyse	HR: 0,89 [0,68; 1,16] p-Wert: 0,3878	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt	-
Akute Nierenschädigung ^{2,4}	PIONEER 6	HR: 0,99 [0,63; 1,55] p-Wert: 0,9645	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt	-
	SUSTAIN 6	<i>Nicht erhoben</i>		
<p>1: Die dargestellten Effektschätzer wurden <i>post-hoc</i> nach den Anforderungen des G-BA berechnet.</p> <p>2: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein externes Komitee (<i>Event Adjudication Committee</i>, EAC). Es werden nur durch das EAC bestätigte Ereignisse dargestellt.</p> <p>3: Meta-analytische Zusammenfassung nicht möglich, da eine signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vorlag</p> <p>4: Meta-analytische Zusammenfassung nicht möglich, da in der Studie SUSTAIN 6 oder PIONEER 6 nicht erhoben</p> <p>5: Um eine Doppelzählung zu vermeiden, wird nur der Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet.</p> <p>6: Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1.1 beschrieben, zeigt die Time-to-Event-Analyse trotz eines numerischen Vorteils einen signifikanten Nachteil. Dieser Unterschied kommt aufgrund des frühen Auftretens der gastrointestinalen UE zustande. Die Analyse des Risk Ratios bestätigt diese Einschätzung (RR: 0,99 [0,97; 1,02], P-Wert: 0,5299).</p>				

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.

Hintergrund

Semaglutid s.c. (Ozempic[®]) ist von der *European Medicines Agency* (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 [1]. 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 [2]. Semaglutid oral (Rybelsus[®]) ist von der EMA seit dem 03.04.2020 auf der Grundlage des PIONEER-Studienprogramms mit gleichem Anwendungsgebiet wie Semaglutid s.c. (Ozempic[®]) zugelassen [3].²

Auf eine Anfrage an den G-BA erhielt Novo Nordisk in einem Schreiben vom 01.07.2016 die Auskunft, dass *„eine Bewertung neuer Darreichungsformen der bereits bewerteten Wirkstoffe durch den G-BA grundsätzlich nicht vorgesehen ist. Insofern besteht nach Auffassung des G-BA für Semaglutid, welches [...] nach einer erstmaligen Bewertung nach § 35 a SGB V in einer anderen Darreichungsform in Verkehr kommt, keine Verpflichtung zur Vorlage eines Dossiers zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V, sofern sich die Anwendungsgebiete der beiden Arzneimittel nicht unterscheiden.“* [4]. Der G-BA wies Novo Nordisk im Rahmen einer Beratung (2019-B-110) gemäß § 8 AM-NutzenV erneut darauf hin, dass die Zulassung der neuen Darreichungsform nicht zu einer Eröffnung eines Nutzenbewertungsverfahrens führt, da der Wirkstoff bereits bewertet ist und neue Darreichungsformen – anders als neue Anwendungsgebiete – keine automatische Nutzenbewertungspflicht nach sich ziehen [5].

² Es handelt sich im Folgenden um den Wortlaut des Anwendungsgebiets gemäß Aufruf zur Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durch den G-BA.

„Rybelsus[®]/Ozempic[®] wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- *als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist*
- *in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.“*

Die Anwendungsgebiete laut jeweiliger Fachinformation sind inhaltlich dazu identisch, weichen im Wortlaut aber minimal voneinander ab:

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

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

„Rybelsus[®] wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- *als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist*
- *in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.“*

Davon unberührt bleibt die Möglichkeit des G-BA, eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 35a Absatz 1 i.V.m. § 3 Absatz 1 Nr. 4 AM-Nutzen-V und 5. Kapitel § 13 Verfo für den Wirkstoff Semaglutid auf Basis des PIONEER-Studienprogramms zu veranlassen.

Das vorliegende Dossier zum Nachweis und zur Bestätigung des Zusatznutzens von Semaglutid (s.c. und oral) wurde aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse auf Basis des Studienprogramms PIONEER und insbesondere der Studie PIONEER 6 der oralen Darreichungsform von Semaglutid (Rybelsus®) veranlasst. Auf eine Anfrage an den G-BA erhielt Novo Nordisk in einem Schreiben vom 28.04.2020 die Auskunft, dass „[...] für die erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse die gesamte verfügbare Evidenz zum Wirkstoff Semaglutid für das zugelassene Anwendungsgebiet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 im Dossier aufbereitet werden [soll]. Dies bedeutet, dass auch die Studie SUSTAIN 6, die im Beschluss vom 2. Mai 2019 bewertet wurde, im Dossier vollumfänglich aufbereitet werden soll.“. [6] Daher werden nachfolgend sowohl die Ergebnisse für die orale Darreichungsform auf Basis der Studie PIONEER 6 wie auch die Ergebnisse für die subkutane Darreichungsform auf Basis der Studie SUSTAIN 6 dargestellt. Zudem werden die meta-analytisch zusammengefassten Ergebnisse (PIONEER 6 und SUSTAIN 6) für beide Darreichungsformen dargestellt.

Zur Ableitung des Zusatznutzens des Wirkstoffes Semaglutid (s.c. und oral) werden primär die Ergebnisse der Meta-Analyse berücksichtigt. Sofern eine zu hohe Heterogenität (Bewertung kontextabhängig, unter Berücksichtigung des Heterogenitätsmaßes I^2 und dem p-Wert zur Heterogenität) vorliegt, werden die Ergebnisse der Einzelstudien zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Semaglutid ist mit der Zulassung durch die EMA bereits nachgewiesen [3, 13].

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

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

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

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

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Semaglutid entweder in der Kombination mit einem oder zwei anderen glucosesenkenden Arzneimitteln oder in Kombination mit Insulin und nur für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2017-B-214 und 2019-B-110) festgelegt [5, 15]:

für die Kombination mit einem anderen glucosesenkenden Arzneimittel:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) *oder*
- Metformin + Empagliflozin *oder*
- Metformin + Liraglutid³ *oder*
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist.

für die Kombination mit zwei anderen glucosesenkenden Arzneimitteln:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin³ *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid³ *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

und für die Kombination mit Insulin:

- Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin³ *oder* Liraglutid³)

³Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa150470 BZW: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

Die Vergleichstherapie für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch ihrer makrovaskulären Begleiterkrankungen, gemäß den entsprechenden Nationalen Versorgungsleitlinien *Standard of Care* (SoC) + Placebo [7, 16].

In bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wurde diese Vergleichstherapie bereits anerkannt [17-21].

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

Zugelassene Dosierungen für Semaglutid s.c. (Ozempic®) sind 0,25 mg, 0,5 mg und 1,0 mg 1 x wöchentlich. Die Startdosierung von 0,25 mg Semaglutid s.c. stellt keine Erhaltungsdosis dar [9]. Zugelassene Dosierungen für Semaglutid oral (Rybelsus®) sind 3 mg, 7 mg und 14 mg 1 x täglich. Die Startdosierung von 3 mg Semaglutid oral stellt dabei keine Erhaltungsdosis dar [10].

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 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	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulären Risiko, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.	A1	Andere Indikation als E1
Intervention	E2	Semaglutid in zugelassener Dosierung + SoC ¹	A2	Andere Intervention als E2
Komparator	E3	Placebo + SoC ¹	A3	Andere Vergleichsintervention als A3
Endpunkte	E4	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: Gesamtmortalität Morbidity, u. a. <ul style="list-style-type: none"> • 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

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

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Population (E1/A1)

Semaglutid s.c. (Ozempic[®]) ist von der *European Medicines Agency* (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 [1]. 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 [2]. Semaglutid oral (Rybelsus[®]) ist von der EMA seit dem 03.04.2020 auf der Grundlage des PIONEER-Studienprogramms mit gleichem Anwendungsgebiet wie Semaglutid s.c. (Ozempic[®]) zugelassen [3]. Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko stellen eine relevante und besonders vulnerable Teilpopulation innerhalb des Anwendungsgebietes T2DM dar.

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

- Erwachsene Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko

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 [10]. 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 [10].

Als subkutane Injektionslösung ist Semaglutid in der Dosierung 0,25 mg, 0,5 mg oder 1,0 mg 1 x wöchentlich zugelassen [9]. 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 s.c. 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.

Vergleichsintervention (E3/A3)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Semaglutid bei Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulären Risiko wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2017-B-214 und 2019-B-110) [5, 15] festgelegt:

In der Monotherapie

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

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

In der Kombinationstherapie

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

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*

Metformin + Empagliflozin *oder*

Metformin + Liraglutid⁴ oder

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

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

Humaninsulin + Metformin oder

Humaninsulin + Empagliflozin⁴ oder

Humaninsulin + Liraglutid⁴ oder

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

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

Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin⁴ oder Liraglutid⁴)

Analog zu den Nutzenbewertungen von Empagliflozin, Dapagliflozin und Semaglutid s.c. [17, 20, 22] sowie der IQWiG-Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid [21] werden Studien eingeschlossen, deren Patienten im Vergleichsarm mit *Standard of Care* (SoC) und Placebo behandelt werden. SoC bedeutet hier eine dem lokalen Standard entsprechende antiglykämische Behandlung gemäß individuellen Zielen der Hochrisikopopulation sowie die individuelle Therapie der kardiovaskulären Erkrankung. Entsprechend der Spruchpraxis des G-BA bezüglich der Anerkennung der Vergleichstherapie SoC bei kardiovaskulären Langzeitstudien in der Indikation T2DM entsprechen die Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 der vom G-BA herangezogenen zVT.

⁴Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe 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)“

Endpunkte (E4/A4)

In den Beratungsgesprächen zu Semaglutid in der subkutanen Anwendung (Ozempic®) vom 22.11.2017 (Vorgangsnummer 2017-B-214) und zu Semaglutid in der oralen Anwendung (Rybelsus®) vom 10.07.2019 (Vorgangsnummer 2019-B-110) hat der G-BA neben *Mortalität*, *gesundheitsbezogener Lebensqualität* und *Sicherheit* die folgenden patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte für die Indikation T2DM genannt [5, 15]:

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

Studiendauer (E6/A6)

Die Mindeststudiendauer, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie T2DM zu treffen, wird vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin mit 24 Wochen angegeben [23]. Es werden daher nur Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen. Dieses entspricht den Vorgaben der EMA [24].

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 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 0 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 [25]. 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](http://www.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](http://www.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 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 –ergebnissen⁵. 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.

⁵ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

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 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.

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 Rechenschritte. 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 für die Studie NN9924-4221 (PIONEER 6, Studie mit Semaglutid oral) und die Studie NN9535-3744 (SUSTAIN 6, Studie mit Semaglutid s.c.) 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)⁶. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁷ bzw. STROBE-Statements⁸ 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 PIONEER 6 und SUSTAIN 6 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 4-213 und Abbildung 4-214).

⁶ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁷ 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.

⁸ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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 bei T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko relevanten Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 wurden die folgenden Patientencharakteristika zu Baseline erhoben und dokumentiert. Die Darstellung der Patientencharakteristika findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Demographische Charakteristika

- Alter und Altersgruppe
- Geschlecht
- Länder und Region
- Abstammung
- Ethnizität
- Körpergewicht und Körpergewichtsgruppe
- Body-Mass-Index (BMI) und BMI-Gruppe

Diabetes-Vorgeschichte und antidiabetische Medikation

- Diabetesdauer in Jahren
- HbA_{1c} und HbA_{1c}-Gruppe
- Nüchternplasmaglucoese
- Vorgeschichte diabetischer Komplikationen
- Antidiabetische Medikation bei Baseline
- Antidiabetische Medikation, die nach Baseline begonnen wurde

Kardiovaskuläre Vorgeschichte und Behandlung

- Alter \geq 50 Jahre und kardiovaskuläre Erkrankung
- Alter \geq 60 Jahre und kardiovaskuläre Risikofaktoren ohne kardiovaskuläre Erkrankung
- Weitere Details zur kardiovaskulären Erkrankung
- Systolischer Blutdruck
- Diastolischer Blutdruck
- Puls
- Lipidstatus
- Raucherstatus
- Kardiovaskuläre Medikation bei Baseline
- Kardiovaskuläre Medikation, die nach Baseline begonnen wurde

Nierenfunktion

- *Estimated Glomerular Filtration Rate* (eGFR) und Stadium der Niereninsuffizienz

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 Studien PIONEER 6, SUSTAIN 6 und einer Meta-Analyse der beiden relevanten Studien werden in Abschnitt 4.3.1 dargestellt. Die Darstellung umfasst alle patientenrelevanten Endpunkte, die in den herangezogenen Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 erfasst wurden.

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“ [14].

Insgesamt wurden 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 Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6

<i>Nutzendimension</i>
Endpunkt
<i>Mortalität</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • Kardiovaskulärer Tod
<i>Morbidität</i>
<ul style="list-style-type: none"> • MACE¹ (<i>Major adverse cardiovascular event</i>) (definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) • Schlaganfall¹ (nicht tödlicher Schlaganfall; transitorische ischämische Attacke (TIA)) • Myokardinfarkt¹ (nicht tödlicher Myokardinfarkt) • Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris¹ • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz¹ • Koronare Revaskularisierung¹ • Neue oder sich verschlechternde Nephropathie¹ • Komplikationen bei diabetischer Retinopathie¹ • Änderung des HbA_{1c}-Wertes • Änderung des Körpergewichts
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>
<ul style="list-style-type: none"> • SF-36v2 (36-Item Short Form Version 2)
<i>Sicherheit</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten (SUE, UE, Studienabbruch aufgrund von UE)

<i>Nutzendimension</i>
Endpunkt
<ul style="list-style-type: none"> • UEs von speziellem Interesse² <ul style="list-style-type: none"> ○ Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen (MedDRA-Suche) ○ Hypoglykämien <ul style="list-style-type: none"> - schwere Hypoglykämie (als SUE berichtet) - symptomatische Hypoglykämien (PG > 56 mg/dL) ○ Pankreatitis (als SUE berichtet) ○ Neoplasie (als SUE berichtet) ○ Akute Nierenschädigung¹ ○ Reaktionen an der Injektionsstelle
<p>1: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein externes Komitee (<i>Event Adjudication Committee</i>, EAC). Aufgrund deren höherer Validität werden nur durch das EAC bestätigte Ereignisse dargestellt.</p> <p>2: Schwerwiegende gastrointestinale Nebenwirkungen werden im Rahmen der SOC/PT-Betrachtung dargestellt.</p>

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Operationalisierung der Mortalitätsendpunkte

Gesamtmortalität

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

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

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

Kardiovaskulärer Tod

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

- Tod aufgrund eines akuten Myokardinfarkts
- Plötzlicher Herztod

- Tod aufgrund von 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 angenommen und daher im Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ dargestellt

Patientenrelevanz

„Gesamt mortalität“ und „Kardiovaskulärer Tod“ sind gemäß AM-NutzenV § 2 Abs. 3 [14] patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zu einer Verlängerung des Überlebens führt. In den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 war „kardiovaskulärer Tod“ eines der Zielereignisse des primären Endpunkts „erstes MACE“. Diese Endpunkte wurden vom G-BA bereits in vergangenen Nutzenbewertungen zu Diabetes mellitus Typ 2 als patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt [17, 18, 20].

4.2.5.2.2 Morbidität

Laut NVL [16] ist die Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre sowie weitere makrovaskuläre und mikrovaskuläre Folgekomplikationen Ziel der Therapie des T2DM.

Der G-BA bestätigte im Beratungsgespräch zur Nutzenbewertung von Semaglutid 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 [15].

Kardiovaskuläre Ereignisse

MACE

Operationalisierung

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

- Kardiovaskulärer Tod oder
- Nicht tödlicher Myokardinfarkt oder

- Nicht tödlicher Schlaganfall

Dabei war kardiovaskulärer Tod wie anfangs beschrieben definiert.

Patientenrelevanz

In den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Forderung ergänzender versorgungsrelevanter Studien für die Bewertung der Zweckmäßigkeit der Glinide hat der G-BA selbst den kombinierten Endpunkt MACE-3 als primären Endpunkt der durchzuführenden Langzeitstudien gefordert [26].

Die im primären Endpunkt MACE abgebildeten sowie weitere kardiovaskuläre Ereignisse wurden vom G-BA bereits in früheren Verfahren zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. In der Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan im Anwendungsgebiet symptomatische, chronische Herzinsuffizienz erfolgte die Bewertung des Zusatznutzens auf Grundlage der Einzelkomponenten eines kardiovaskulären Endpunktes [27]. Hierzu gehörten Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz sowie Myokardinfarkt.

Die Endpunkte „MACE“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“, „nicht tödlicher Schlaganfall“, „transitorische ischämische Attacke“ und „stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wurden vom IQWiG im Rahmen der Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid als patientenrelevant erachtet [21].

Schlaganfall

Operationalisierung

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

- Ischämischer Schlaganfall, definiert als:
 - akute Episode fokal zerebraler, spinaler oder retinärer Dysfunktion, welche durch einen Infarkt von Gewebe des Zentralnervensystems verursacht wird. Eine Hämorrhagie kann die Folge eines ischämischen Schlaganfalls sein. In diesem Fall ist der Schlaganfall ein ischämischer Schlaganfall mit hämorrhagischer Transformation und kein hämorrhagischer Schlaganfall.
- Hämorrhagischer Schlaganfall, definiert als:
 - akute Episode fokaler oder global zerebraler oder spinaler Dysfunktion, welche durch eine intraparenchymale intraventrikuläre subarachnoide Hämorrhagie verursacht wird.

- Schlaganfälle unbestimmter Ursache, definiert als:
 - akute Episode fokaler oder globaler neurologischer Dysfunktion, welche durch eine angenommene Schädigung des Gehirns, des Rückenmarks oder der retinalen Gefäße als Folge einer Hämorrhagie oder eines Infarktes verursacht wurde, für die aber keine ausreichenden Informationen vorliegen, um sie als ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall zu kategorisieren.

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

Transitorische ischämische Attacke

Operationalisierung

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

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

Myokardinfarkt

Operationalisierung

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

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

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

Patientenrelevanz von Schlaganfall, TIA und Myokardinfarkt

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 [28-30]. Zudem ist auch das Sterberisiko aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse deutlich erhöht [31, 32]. So sterben etwa 80 % der T2DM-Patienten an den Folgen einer Herz-Gefäß-Erkrankung [33].

In Deutschland sind Schlaganfälle die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache einer lebenslangen Behinderung [33].

Unter einem Schlaganfall versteht man einen schlagartigen Ausfall bestimmter Funktionen des Gehirns [33]. Es lassen sich zwei verschiedene Arten des Schlaganfalls unterscheiden [34]: Es gibt zum einen den ischämischen Schlaganfall, der auf eine Durchblutungsstörung im Gehirn zurückzuführen ist, und zum anderen den hämorrhagischen Schlaganfall (Hirnblutung), der durch den Einriss eines Blutgefäßes und dem folgenden unkontrollierten Bluteinstrom ins Gehirn entsteht [34]. Zeitlicher Verlauf und Symptomatik sind variabel, da die Symptome wenige Minuten oder Stunden andauern, progredient zunehmen oder persistieren können.

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

- Arterio-arterielle Embolien können aufgrund atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen, das heißt lokaler Gefäßverengungen in den zuführenden, hirnversorgenden Arterien, entstehen, wodurch sich in der Folge sogenannte Thromben (kleine Blutgerinnsel) bilden. Diese können abreißen und mit dem Blutstrom in kleinere Arterien des Gehirns verschleppt werden und letztlich im Gehirn eine lokale Ischämie (Durchblutungsstörung gefolgt von einer Sauerstoff-/Nährstoff-Armut) auslösen [34].
- Kardiale Embolien entstehen hingegen meistens aufgrund einer Herzrhythmusstörung (d.h. Vorhofflimmern), die wiederum häufig aus Herzkranzgefäßverengungen oder aus einer Schädigung des Herzens durch chronischen Bluthochdruck besonders im höheren Alter resultiert [34]. Dabei können Blutgerinnsel innerhalb des linken Herzvorhofs entstehen, die in zerebrale Blutgefäße verschleppt werden können.
- Auch im Verlauf eines Herzinfarktes können Blutgerinnsel in den Herzhöhlen entstehen, die als Embolie zu einem ischämischen Schlaganfall führen können.
- Die zerebrale Mikroangiopathie ist eine degenerative Erkrankung (Arteriolosklerose) der sehr kleinen Gefäße des Gehirns (≤ 1 mm). Insbesondere durch die Risikofaktoren Bluthochdruck und Diabetes mellitus wird die Wand dieser Gefäße derart geschädigt, dass wichtige Eigenschaften für die Blutflussregulierung verloren gehen [34].

Nach einem Schlaganfall können Rezidive auftreten, wobei internationale Daten unterschiedliche Rezidivraten zeigen [35-40]. Eine Datenanalyse von 2,7 Millionen Mitgliedern der AOK-Krankenkasse im Bundesland Niedersachsen untersuchte die Häufigkeit und Zeitpunkt des wiederkehrenden Schlaganfalls. Im Jahr 2010/2011 betrug die standardisierte Inzidenz von Schlaganfällen 292 pro 100 000 Personen pro Jahr und die standardisierte Prävalenz 336 pro 100 000 Personen. Das Rezidivrisiko betrug in den ersten 30 Tagen 1,2 %, innerhalb von 90 Tagen 3,4 %, innerhalb eines Jahres 7,4 % und innerhalb von 5 Jahren 19,4 %. Die Mortalität nach einem ersten Schlaganfall betrug 6,8 % in den ersten 30 Tagen, 9,4 % innerhalb von 90 Tagen, 17,0 % innerhalb eines Jahres und 45 % innerhalb von 5 Jahren. Patienten mit hämorrhagischen Schlaganfällen hatten eine höhere Mortalität. Die Behandlung in einer Stroke Unit war mit einer geringeren Mortalität verbunden [41]. Ein Schlaganfall ist somit einer der wichtigsten Risikofaktoren für ein erneutes zerebrovaskuläres Ereignis.

Per Definition handelt es sich bei einer TIA um eine vorübergehende Unterversorgung bestimmter Hirnareale ohne einen in der Bildgebung nachweisbaren Infarkt. Die Symptome ähneln denen des Schlaganfalls, sind jedoch reversibel. Jeder Patient, der mit einer TIA diagnostiziert wird, weist ein erhöhtes Risiko für einen zukünftigen Schlaganfall auf [34, 42, 43]. Je nach Studie variiert das Risiko für einen Schlaganfall nach TIA [44-49]. Das TIAregistry.org-Projekt ist ein internationales, prospektives Beobachtungsregister von 4.789 Patienten, die kürzlich eine TIA oder einen leichten Schlaganfall erlitten. Das Einjahres-Risiko einen erneuten Schlaganfall, Herzinfarkt oder vaskulären Tod zu erleiden, betrug 6,2 % (95 % CI 5,5 % - 7,0 %). Das Risiko, innerhalb zwei, sieben, 30, 90 und 365 Tage einen Schlaganfall zu erleiden, betrug 1,5 %, 2,1 %, 2,8 %, 3,7 % und 5,1 % [44]. Somit ist bereits eine transitorische ischämische Attacke ein Prädiktor für einen zukünftigen Schlaganfall, der bleibende Schäden und Behinderung zur Folge haben kann.

Schlaganfall und TIA sind schwerwiegende und für den Patienten direkt relevante Ereignisse, da diese mit neurologischen Ausfällen einhergehen und zu bleibenden Behinderungen führen können [34]. Schwere der Folgekomplikation und die Chancen auf Rehabilitation hängen u.a. von Ort und Größe des Schlaganfalls ab. Die patientenrelevanten Symptome eines Schlaganfalls umfassen unter anderem Halbseitenlähmungen (Hemiparese), Halbseitenvernachlässigung (Neglect), Sprach-, Verständnis-, Seh- und Schluckstörungen, Schwindelanfälle, Bewusstseinsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit und/oder plötzliche starke Kopfschmerzen [50]. Behinderungen führen zu einem Verlust der Autonomie und Einschränkungen in allen Lebensbereichen: verbale und non-verbale Kommunikation, soziale Beziehungen, die eigene Versorgung (Nahrungsaufnahme, Körperhygiene), Mobilität (Führen eines Kraftfahrzeugs, Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel, Abhängigkeit von Gehhilfen) und finanzielle Unabhängigkeit sind nicht oder nur noch eingeschränkt vorhanden. Daten aus dem Erlanger Schlaganfallregister zeigen, dass 78 % der Patienten 3 Monate überlebten. Zwölf Prozent der Patienten verstarben innerhalb von 28 Tagen. Etwa 27 % der Patienten wiesen mittlere und 24 % schwere Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens auf [51].

Auch für die Angehörigen folgen einschneidende Veränderungen des Alltags, da sie für den Patienten oft die wichtigste Bezugsperson darstellen. Ihr Engagement und Beteiligung sind essentiell für die Genesung des Patienten. Bereits während der Rehabilitation wird die Vertrauensperson für die Organisation eines barrierefreien Umbaus der Wohnung sowie die Beantragung und Anschaffung von Hilfsmitteln wie beispielsweise Rollstuhl, Treppenlift oder Gehhilfen benötigt. Wenn die Heimkehr des Patienten in die gewohnte Umgebung möglich ist, muss die ambulante Pflege, Versorgung und Rehabilitation durch die Angehörigen organisiert werden. Hierzu gehören Beantragung von Pflegegraden, Pflegegeld, Pflegesachleistungen, Sozialhilfe, Organisation von Haushaltshilfen, Pflegefachkräften sowie Ergo- und Physiotherapeuten. Wird die ambulante Pflege von Angehörigen übernommen, müssen diese oft beruflich zurück treten oder den Beruf aufgeben. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Behinderung und dem Pflegebedarf kann jedoch eine Unterbringung in eine Pflegeeinrichtung unumgänglich sein. Obwohl die Symptome einer TIA reversibel sind, wird diese von den Patienten und den Angehörigen ebenso wie ein Infarkt als lebensbedrohliche Situation empfunden und löst starke Angstgefühle und Verzweiflung aus [34]. Zusammenfassend stellen Schlaganfall und TIA für den Patienten und die Angehörigen eine enorme emotionale, physische und psychische sowie finanzielle Belastung dar [34].

Zudem kommt es in Folge von Schlaganfällen bei Patienten häufig zu Persönlichkeitsveränderungen und Depressionen [52]. Die psychologischen Folgeschäden einer TIA und einem Schlaganfall umfassen nicht nur Depressionen, sondern ein beträchtlicher Anteil an Patienten entwickelt posttraumatische Belastungsstörungen (PTSD). Annähernd ein Drittel der Patienten entwickelt eine PTSD nach einer TIA [53] und etwa ein Viertel der Patienten nach einem Schlaganfall oder einer TIA [54, 55]. Damit liegt die Prävalenz für eine PTSD nach einem Schlaganfall oder einer TIA 10-mal höher als für die deutsche Bevölkerung [56].

Jeder Schlaganfall und jede TIA gelten als medizinischer Notfall und stellen eine potenziell lebensbedrohliche Situation dar. Sie benötigen daher eine bedarfsgerechte Akutversorgung ohne Zeitverlust in spezialisierten Einrichtungen, den sogenannten Stroke Units [34, 43]. Die Hauptziele des Schlaganfallmanagements sind die Reduzierung von Hirnverletzungen, die Förderung einer maximalen Rehabilitation des Patienten und die Prävention weiterer zerebrovaskulärer Ereignisse [34, 57]. Da jede TIA und jeder Schlaganfall ein Prädiktor für einen weiteren Schlaganfall sind und drastische Folgen für den Patienten und deren Angehörige mit sich ziehen, gilt es ebenso Rezidive im Rahmen der Sekundärprävention zu vermeiden.

Darüber hinaus erfordert ein Schlaganfall, aber auch andere kardiovaskuläre Erkrankungen, wie akute koronare Herzkrankheit (KHK), und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oft intensive Behandlungen. Dazu zählen bspw. Koronararterien-Bypass-Operationen (ACVB), perkutane Koronarinterventionen (PCI) und/oder eine Fibrinolyse. Häufig benötigen Patienten mit diesen Erkrankungen eine Betreuung nach dem Akutstadium sowie eine Langzeitbehandlung und -pflege [58].

Die dargestellten zerebro- und kardiovaskulären Endpunkte sind daher patientenrelevant gemäß AM-NutzenV [14], da eine Reduktion des Risikos, eine dieser Langzeitkomplikationen des T2DM zu erleiden, eine Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt.

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 [59]. 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 [60]. 40 % der Menschen in Deutschland sterben an Herz-Kreislauf-Erkrankungen [61].

Betrachtet man von den kardiovaskulären Erkrankungen nur Schlaganfälle aller Art, wurden die gesamten direkten medizinischen Kosten im ersten Jahr nach einem Ereignis mit 13.273 € pro Patient angegeben [62]. Etwa die Hälfte der Kosten ist bereits in den ersten 4 Wochen nach dem Ereignis entstanden; 80 % der Kosten wurden in den ersten 6 Monaten erreicht [62, 63]. Die sozialen und wirtschaftlichen Folgen des Schlaganfalls belasten Patienten, Kostenträger und die Gesellschaft erheblich in Bezug auf vorzeitigen Tod, Langzeitinvalidität, eingeschränkte soziale Funktionsfähigkeit, Pflegekosten, Produktivitätsverlust und informelle Pflegezeit [64].

Nach Kähm et al. verursachen nicht tödliche Schlaganfälle im Ereignisquartal zwischen 8.455 € und 10.882 € [65]. Im Ereignisjahr liegen die Kosten eines nicht-tödlichen Schlaganfalls bei 11.592 € bis 24.804 € und im Folgejahr bei 5.979 € bis 34.123 €. So ergeben sich im Mittel für das Ereignis- und Folgejahr direkte Kosten von 38.250 € pro Patient.

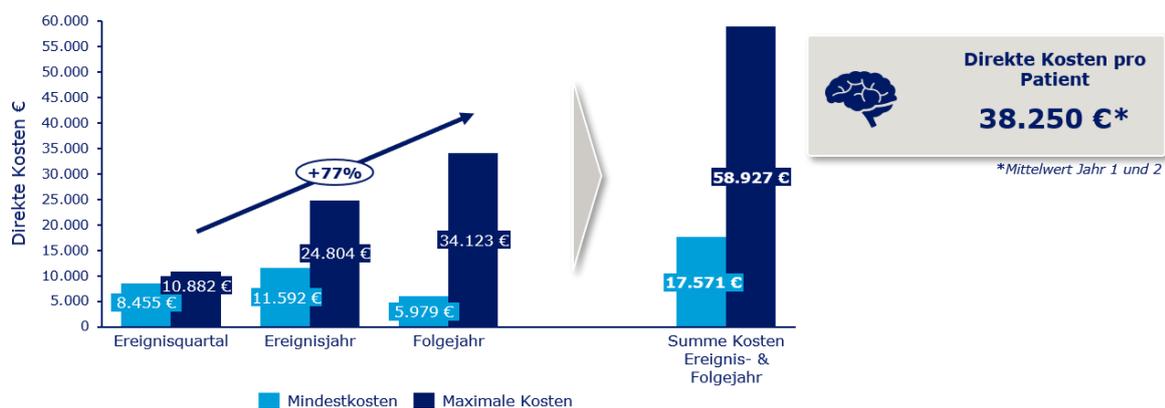


Abbildung 4-1: Kosten eines nicht tödlichen Schlaganfalls für Typ 2 Diabetes Patienten in Deutschland (Quelle: Eigene Darstellung Novo Nordisk, Daten aus Kähm et al.)

Dem landesweiten Register von Schlaganfällen und Vorausberechnungen der Bevölkerungszahlen bis 2050 des Statistischen Landesamtes Hessen zufolge könnte die Zahl der Schlaganfälle bei älteren Menschen ab 84 Jahren um mehr als 260 Prozent steigen [33]. Dabei spielen insbesondere Diabetes mellitus und Bluthochdruck als Risikofaktoren eine zentrale Rolle bei der Erhöhung des Risikos [33, 66]. Der Schlaganfall ist jedoch bei Weitem keine Krankheit, die ausschließlich ältere Patienten betrifft [33]. Jeder zweite Schlaganfallpatient ist im erwerbsfähigen Alter und schätzungsweise 5 % der Patienten sind sogar jünger als 40 Jahre. Die Zahl der Schlaganfälle nimmt aber anscheinend mit dem Alter linear zu [33, 66].

Der Endpunkt „Myokardinfarkt“ ist patientenrelevant gemäß AM-NutzenV [14], da eine Reduktion des Risikos, eine dieser Langzeitkomplikationen des T2DM zu erleiden, eine Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt.

Zusammenfassend sind nicht tödliche Schlaganfälle sowie Myokardinfarkte sowohl bezüglich ihrer akuten Symptome als auch aufgrund der Langzeitkomplikationen, wie der hohen Wahrscheinlichkeit einer lebenslangen Behinderung, in hohem Maße patientenrelevant und haben zudem eine außergewöhnlich große sozialmedizinische Bedeutung [34].

Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Operationalisierung

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

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

1. Ischämische Beschwerden (Angina oder Symptome, die als äquivalent angesehen werden) mit einer Dauer von ≥ 10 min, die wie folgt auftreten:
 - in Ruhe *oder*
 - in einem beschleunigten Muster mit regelmäßigen Episoden auftreten, die mit einer abnehmenden Leistungsfähigkeit einhergehen
2. Ungeplante Hospitalisierung innerhalb von 24 h des Auftretens der letzten Symptome. Hospitalisierung ist definiert als eine stationäre Aufnahme oder ein Besuch einer Notaufnahme, der in einem Krankenhausaufenthalt von mindestens 24 h resultiert.

3. Mindestens einer der folgenden Befunde:

- Neue oder sich verschlechternde ST- oder T-Wellenveränderungen im Ruhe-EKG *oder*
- Eindeutiger Nachweis einer induzierbaren Myokardischämie *oder*
- Angiographische Nachweise einer neuen oder sich verschlechternden Läsion $\geq 70\%$ ($\geq 50\%$ für Läsionen der linken Hauptkoronararterie) und/oder eines Thrombus in einer epikardialen Koronararterie, von der angenommen wird, dass sie für die myokardialen ischämische Symptome verantwortlich ist *oder*
- Notwendigkeit einer koronaren Revaskularisierung für die als ursächlich angenommenen Läsionen

4. Negative kardiale Biomarker und kein Nachweis eines akuten Myokardinfarkts.

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

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

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

4. Objektiver Beleg einer neuen oder sich verschlechternden Herzinsuffizienz gemäß den prädefinierten Kriterien
5. Beginn oder Intensivierung einer spezifischen Therapie der Herzinsuffizienz, einschließlich mindestens einer der folgenden Therapieoptionen:
 - Intensivierung einer oralen diuretischen Therapie
 - Intravenöse diuretische, inotrope oder vasodilatorische Therapie
 - Mechanische oder chirurgische Intervention, einschließlich:
 - Mechanische Kreislaufunterstützung (z.B. intraaortale Ballonpumpe, kreislaufunterstützendes System)
 - Mechanischer Flüssigkeitsentzug (z.B. Ultrafiltration, Hämofiltration oder Dialyse).

Patientenrelevanz

Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse sind auch nach den allgemeinen Methoden des IQWiG [12] patientenrelevant, da Patienten durch die Hospitalisierung erheblich in der Wahrnehmung ihrer Funktionen und Aktivitäten beeinträchtigt werden. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass eine Hospitalisierung nur dann erfolgt, wenn Krankheitssymptome auftreten, die auf Grund ihrer Schwere eine Versorgung im Krankenhaus erfordern.

Koronare Revaskularisierung

Operationalisierung

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

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

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

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „koronare Revaskularisierung“ ist patientenrelevant gemäß AM-NutzenV [14], da eine Reduktion des Risikos, eine Langzeitkomplikation des T2DM zu erleiden, die einen solchen chirurgischen Eingriff notwendig macht, eine Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt.

Neue oder sich verschlechternde Nephropathie

Operationalisierung

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

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

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

Patientenrelevanz

Gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“ [67] ist die Nierenerkrankung eine der häufigsten und gefährlichsten Komplikationen, welche 20–40 % aller Patienten mit Diabetes (definiert ab Mikroalbuminurie) im Krankheitsverlauf entwickeln. Im fortgeschrittenen Stadium führt sie ohne Nierenersatztherapie zum Tod.

Die Albuminurie und der Nierenfunktionsverlust sind unabhängige Risikomarker für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Die Wahrscheinlichkeit für Menschen mit Diabetes, an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben, ist um ein Vielfaches höher als die Wahrscheinlichkeit eine Niereninsuffizienz zu entwickeln [68]. Bereits eine Albuminurie ist für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ein starker Risikomarker. Je höher die Albuminausscheidung bei der Ausgangsuntersuchung ist, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit des Fortschreitens bis hin zu Proteinurie [69].

Die Übergangswahrscheinlichkeiten von der Mikroalbuminurie in die Stadien der Nephropathie unter Berücksichtigung der Gesamtmortalität sind in Abbildung 4-2 dargestellt [67].

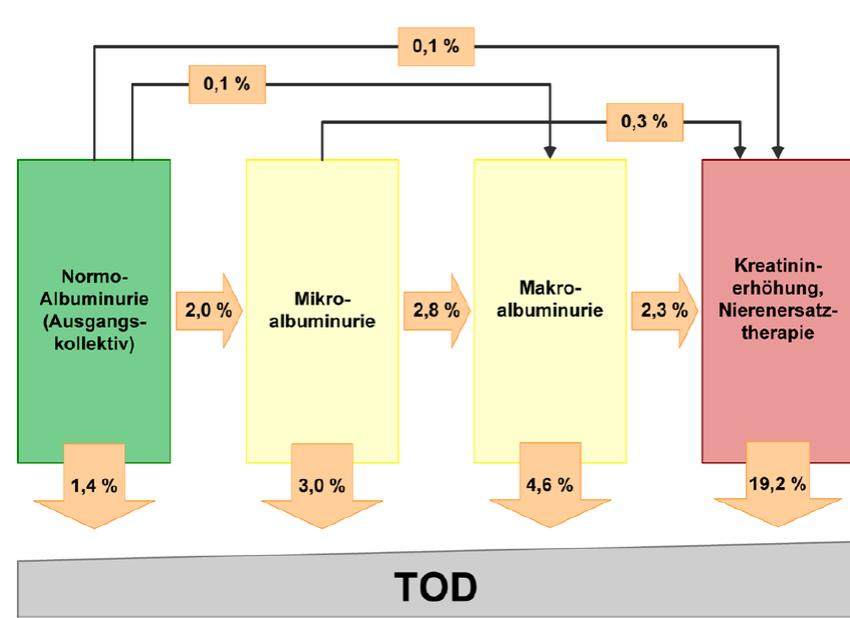


Abbildung 4-2: Jährliche Übergangsraten zwischen den verschiedenen Stadien der Nierenbeteiligung bis hin zum Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit T2DM in der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Quelle: Modifiziert nach [67]

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

Dementsprechend ist eine neue oder sich verschlechternde Nephropathie von Beginn des Stadiums der Mikroalbuminurie gemäß AM-NutzenV patientenrelevant [14]. Die Verringerung des Risikos, eines dieser Ereignisse zu erleiden, stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar. Dies hat der G-BA bestätigt, da er die Operationalisierung des mikrovaskulären Endpunktes „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ in der Studie SUSTAIN 6 gemäß Beratungsgespräch zur Nutzenbewertung von Semaglutid s.c. (Vorgangsnummer 2017-B-214) als für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid geeignet einschätzt [15].

Im Rahmen der Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid wurde der Endpunkt „Nierenfunktionsstörung“ vom IQWiG als patientenrelevant eingestuft und zur Bewertung herangezogen [21].

Komplikationen bei diabetischer Retinopathie

Operationalisierung

Der Endpunkt „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ wurde in der Studie **PIONEER 6** im Rahmen der Sicherheitsprüfung als Zeit von Randomisierung bis zum ersten neu auftretenden oder sich verschlechternden UE oder SUE erhoben. Als diabetische Retinopathie oder deren Komplikation wurden dabei alle UEs aufgefasst, die bei einer prädefinierten Suche nach PTs gemäß MedDRA identifiziert wurden. Diese MedDRA-Abfrage wurde durch eine Augenuntersuchung zur Identifikation von Retinopathien (Fundusfotografie oder erweiterte Fundoskopie) ergänzt, die beim Screening, zu Woche 50 und zum Ende der Behandlung (EoT) durchgeführt wurde. Die Ergebnisse des Endpunktes sind unter Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2.1 dargestellt.

Komplikationen diabetischer Retinopathie wurden in der Studie **SUSTAIN 6** als Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie erhoben. Die Ergebnisse des Endpunktes sind unter Abschnitt 4.3.1.3.1.2.9 dargestellt.

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

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

Patientenrelevanz

Die typischen diabetesbedingten Komplikationen im Auge umfassen eine vorzeitige Linsentrübung und vor allem eine Sehschärfeminderung bis hin zur Erblindung durch die diabetische Retinopathie. Mittels augenärztlicher Vorsorgeuntersuchungen und rechtzeitiger Therapie kann eine Erblindung in der Regel verhindert werden [70].

Die möglichst normnahe Blutzuckereinstellung wurde lange als der bestverfügbare Schutz vor Retinopathien angesehen und dabei in seiner Wertigkeit überschätzt [71]. 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 [71]. In der Literatur wird jedoch vor einem zu strengen Einhalten dieser Zielsetzung gewarnt, da durch das Absenken des HbA_{1c} auf wesentlich tiefere Werte das Hypoglykämierisiko ansteigt, das vor allem bei T2DM-Patienten mit bereits bestehenden Schäden an den großen Blutgefäßen ungünstig ist [71].

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} bei diesen Patienten in relativ kurzer Zeit stark abgesenkt wird [72]:

- 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 [72]. 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 [70].

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 [71]. 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 [71]. Langfristig profitieren diese Patienten von einer intensivierten Kombinationsbehandlung von hohem Blutzucker, Blutdruck und Blutlipiden sowie von Plättchenaggregationshemmung zusätzlich zur Lebensstilintervention [71].

Weitere diabetesspezifische Endpunkte

Als diabetesspezifische Endpunkte der Kategorie Morbidität werden die Änderung des HbA_{1c}-Wertes sowie die Änderung des Körpergewichts bis zum Ende der Behandlung (*End of Treatment*; EoT) dargestellt. Da die Studie PIONEER 6 eine ereignisgesteuerte Studiendauer hatte und beendet wurde, sobald mindestens 122 erste MACE-Ereignisse eingetreten waren, kann der Zeitpunkt der EoT-Visite in dieser Studie für verschiedene Patienten unterschiedlich sein:

- Für Patienten, die mindestens 82 Wochen vor Beendigung der Studie mit der randomisierten Behandlung begonnen hatten, war die Visite in Woche 83 die EoT-Visite. Diese Visite in Woche 83 wurde auch durchgeführt, wenn ein Patient die Behandlung mit Semaglutid oral oder Placebo z. B. aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig abbrach.
- Für Patienten, die weniger als 82 Wochen vor Beendigung der Studie mit der randomisierten Behandlung begonnen hatten, fand in Woche 83 keine Visite mehr statt. Die randomisierte Behandlung dieser Patienten wurde nicht über das Studienende hinaus fortgeführt. Für diese Patienten war die EoT-Visite die letzte Visite vor Studienende.

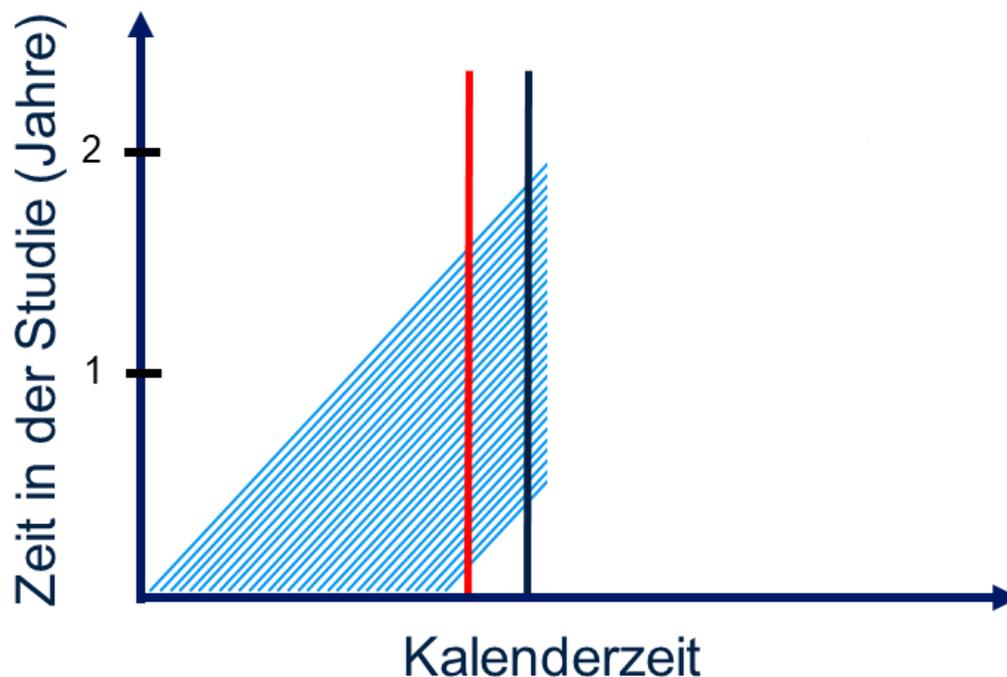


Abbildung 4-3: Schematische Darstellung des ereignisgesteuerten Studiendesigns anhand des zeitlichen Verbleibs der Patienten in der Studie. Die hellblauen Linien symbolisieren die Patienten. Die rote Linie zeigt schematisch, wann der letzte Patient in die Studie eingeschlossen wurde. Die dunkelblaue Linie zeigt den Zeitpunkt, zu dem 122 erste EAC-bestätigte MACE-Ereignisse vorlagen. Das tatsächliche Ende der Studie ist zeitlich verzögert, da nach Beendigung der Studie noch die *Follow-up* Visite erfolgte.

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 EoT sowie der zeitliche Verlauf des mittleren HbA_{1c}-Wertes bei Patienten in beiden Behandlungsarmen (Semaglutid / Placebo) dargestellt. HbA_{1c}-Werte wurden aus Blutproben bestimmt.

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der glykämischen Kontrolle, gemessen am HbA_{1c}-Wert, ist laut NVL ein spezifisches Ziel der Behandlung des T2DM [16]. So wird zur Prävention von Folgekomplikationen empfohlen, 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 [14].

Darüber hinaus hat die DDG in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) ihre Therapieempfehlungen zur Behandlung des T2DM aktualisiert (Landgraf et al., 2019). 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 (Landgraf et al., 2019).

Änderung des Körpergewichtes

Operationalisierung

Für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichtes“ wird die mittlere Änderung des Körpergewichtes von der Randomisierung (Baseline) bis EoT sowie der zeitliche Verlauf des mittleren Körpergewichtes bei Patienten in beiden Behandlungsarmen (Semaglutid / Placebo) dargestellt.

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 Körpergewichtes im Abschlussbericht zur Bewertung der Glinide als eine unerwünschte Arzneimittelwirkung [73].

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 [16]. So wird bei Patienten mit einem BMI von 27 bis 35 kg/m² eine Gewichtsabnahme von 5 % und bei einem BMI > 35 kg/m² 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 [14].

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 (36-Item Short Form Version 2)

Operationalisierung

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

Der SF-36 ist ein generischer und international anerkannter Fragebogen zur Einschätzung der Lebensqualität durch den Patienten [74]. Dieses Messinstrument bildet die folgenden acht Dimensionen mit insgesamt 36 Fragen der allgemeinen Gesundheit ab, die wiederum in der physischen (*Physical Component Score, PCS*) und mentalen (*Mental Component Score, MCS*) Summenskala zusammengefasst werden [75-77].

SF-36-PCS

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

SF36-MCS

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

Die Berechnung der SF-36 Summenskalen wird von Ware et al. (2014) detailliert beschrieben [77]. Ein hoher Wert zeigt einen besseren physischen oder mentalen Gesundheitsstatus bzw. eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung der physischen oder mentalen Komponente des Gesundheitsstatus wider.

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß AM-NutzenV prinzipiell patientenrelevant [14]. In der Studie SUSTAIN 6 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität von den Patienten selbst mittels des generischen Fragebogens SF-36 (Version 2) berichtet.

Der Fragebogen SF-36v2 ist laut Aussage des G-BA beim Beratungsgespräch zu Semaglutid s.c. am 23.03.2017 (Vorgangsnummer 2017-B-005) ein validiertes generisches Messinstrument, das für die Bewertung des Zusatznutzens grundsätzlich geeignet scheint [78]. Entsprechend wurde der SF-36v2 vom G-BA bereits in früheren Verfahren zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [79, 80].

4.2.5.2.2.4 Sicherheit

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

- Gesamtrate unerwünschte Ereignisse
 - Jegliche UEs (nach Schweregrad)
 - Schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Therapieabbruch aufgrund von UEs
- UEs von speziellem Interesse (UESI)
 - Komplikationen bei diabetischer Retinopathie
 - Hypoglykämien
 - schwere Hypoglykämie (als SUE berichtet)
 - symptomatische Hypoglykämien (PG < 56 mg/dL)
 - Pankreatitis
 - Neoplasie
 - Akute Nierenschädigung
 - Reaktionen an der Injektionsstelle

Operationalisierung der Sicherheitsendpunkte

Gesamtraten

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

- Zeit von Randomisierung bis zum ersten neu auftretenden oder sich verschlechternden SUE
- Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE)
- Anzahl und Anteil der Patienten, die die Therapie mit der Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses 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.

*Nicht-schwerwiegende UEs***PIONEER 6**

In der Studie PIONEER 6 wurde ein zielgerichteter Ansatz für die Erhebung von Sicherheitsdaten verfolgt, da die restlichen Studien im PIONEER-Programm sowie das SUSTAIN-Studienprogramm von Semaglutid s.c. das Sicherheitsprofil des Wirkstoffs Semaglutid bereits hinreichend abbildeten. In der Studie PIONEER 6 wurden daher neben allen SUEs nur bestimmte, prädefinierte nicht-schwerwiegende UEs erfasst; eine Vollerhebung aller aufgetretenen nicht-schwerwiegenden UEs fand nicht statt. Die folgenden UEs wurden in der Studie auch dann erhoben, wenn sie nicht als SUE klassifiziert worden waren:

- UEs, die zum Therapieabbruch führten
- Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen
- Schwere Hypoglykämien (nach ADA-Klassifikation)
- Störungen der Leberfunktion
- Schwangerschaften
- Medikationsfehler

Auf eine Darstellung der Gesamtrate aller in der Studie PIONEER 6 erfassten nicht-schwerwiegenden UEs wird im vorliegenden Dossier verzichtet. UEs, die zum Therapieabbruch führten, sowie die erfassten potenziell nicht-schwerwiegenden UESIs (diabetische Retinopathien und assoziierte Komplikationen sowie schwere Hypoglykämien) werden jeweils einzeln dargestellt (zu deren Operationalisierung siehe unten).

SUSTAIN 6

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

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

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

UE beinhalten:

- eine klinisch signifikante Verschlechterung einer Begleiterkrankung und

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

Die folgenden Ereignisse sollten nicht als UE berichtet werden:

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

Einteilung der UE nach Schweregraden durch den Prüfarzt:

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

Schwerwiegende UEs

Zur Identifizierung von SUEs wurden die im Folgenden beschriebenen Definitionen und Kriterien angewendet. SUEs 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.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Falls notwendig, durfte das Prüfartzneimittel aus Sicherheitsgründen permanent abgesetzt werden. Patienten, die das Prüfartzneimittel absetzten, wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, sondern sollten, soweit möglich, weiterhin die geplanten Visiten einhalten. Der primäre Grund für das Absetzen des Prüfartzneimittels musste im elektronischen Prüfbogen spezifiziert werden.

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

Einteilung der UE nach Schweregraden durch den Prüfartz:

- 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

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, Neoplasien, Akute Nierenschädigung und Komplikationen bei diabetischen Retinopathien als UESI dargestellt, da diese Ereignisse in Zusammenarbeit mit den regulatorischen Behörden und auf Grundlage der therapeutischen Erfahrungen mit Semaglutid als *Safety Focus Areas* festgelegt worden waren.

Hypoglykämie

In der Studie SUSTAIN 6 wurden Hypoglykämien sowohl nach ADA-Klassifizierung als auch nach „Novo Nordisk“-Klassifizierung erhoben. Für das Dossier erfolgte eine zusätzliche post-hoc-Auswertung, um den speziellen Anforderungen des G-BA an die Operationalisierung von Hypoglykämien gerecht zu werden. Die für das vorliegende Dossier zusätzlich durchgeführte Auswertung von schweren Hypoglykämien, operationalisiert als solche Hypoglykämien, die als SUE berichtet wurden, sowie die Operationalisierung der 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) [15].

In der Studie PIONEER 6 wurden symptomatische Hypoglykämien, die weder schwer nach ADA-Klassifikation noch ein SUE waren, nicht erhoben.

Die folgenden Hypoglykämie-Endpunkte sind im Dossier dargestellt:

Schwere Hypoglykämien

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

Symptomatische Hypoglykämien

- Dokumentiertes Symptom und Plasmaglukosewert (PG) ≤ 56 mg/dL (nur für SUSTAIN 6)

Patientenrelevanz

Die Vermeidung von UEs ist laut AM-NutzenV prinzipiell patientenrelevant [14]. Die Endpunkte „schwere Hypoglykämien“ und „symptomatische Hypoglykämien“ wurden vom IQWiG im Rahmen der Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid als patientenrelevant erachtet [21].

Pankreatitis

Der Endpunkt „Pankreatitis“ wurde im Rahmen der Sicherheitsprüfung als Zeit von Randomisierung bis zum ersten neu auftretenden oder sich verschlechternden SUE erhoben, das bei einer präspezifizierten MedDRA-Suche nach Pankreatitiden identifiziert wurde.

Patientenrelevanz

In Studien wurden potenziell Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für akute Pankreatitiden unter der Anwendung von Inkretinmimetika beobachtet, zu denen auch die GLP-1 Rezeptoragonisten gehören. 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

Für das vorliegende Dossier wurde der Endpunkt „Neoplasie“ als Zeit von Randomisierung bis zum ersten neu auftretenden oder sich verschlechternden SUE 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 als Zeit von Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten, neu auftretenden oder sich verschlechternden akuten Nierenschädigung erhoben.

Eine akute Nierenschädigung war definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse:

- Steigerung des Serum-Kreatinins um $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ μ mol/L) innerhalb von 48 Stunden *oder*
- Steigerung des Serum-Kreatinins um $\geq 1,5$ x des Baseline-Werts⁹, von der bekannt ist oder vermutet wird, dass sie innerhalb der vorherigen 7 Tage aufgetreten ist *oder*
- Urinvolumen $< 0,5$ mL/kg/h über 6 Stunden

⁹ Definition des Baseline-Wertes: „die letzte Messung des Serum-Kreatinins ohne Anzeichen einer akuten Nierenschädigung“

Patientenrelevanz

In Studien wurden potenziell Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für akute Nierenschädigungen als Folge einer 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 betrachtet und vom Auftreten einer neuen oder sich verschlechternden Nephropathie abgegrenzt (siehe oben). Die Verringerung von Nebenwirkungen ist gemäß AM-NutzenV patientenrelevant.

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

4.2.5.2.2.5 Validität der patientenrelevanten Endpunkte

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

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. Mittelwerte mit Standardfehler bzw. Anteile und entsprechende Mittelwertdifferenzen, berichtet.

Time-to-Event-Endpunkte (PIONEER 6)

Time-to-event Analysen wurden mittels des prä-spezifizierten Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Das Modell war nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziert. Zudem wurde die Behandlungsgruppe als fester Effekt miteinbezogen. Für die entsprechenden Endpunkte ist das geschätzte Hazard Ratio (HR) zusammen mit dem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) angegeben. Das HR wurde als Semaglutid oral über Placebo berechnet. Der zweiseitige p-Wert ist nicht-adjustiert und wurde auf Grundlage des Wald-Tests (Nullhypothese: keinen Unterschied von 1) berechnet.

Time-to-Event-Endpunkte (SUSTAIN 6)

Ereigniszeitanalysen wurden mittels Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Zudem wurde die Behandlungsgruppe als fester Effekt miteinbezogen. Für die entsprechenden Endpunkte ist das geschätzte Hazard Ratio (HR) zusammen mit dem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) angegeben. Das HR wurde als Semaglutid s.c. über Placebo berechnet. Der zweiseitige p-Wert ist nicht-adjustiert und wurde auf Grundlage des Wald-Tests (Nullhypothese: keinen Unterschied von 1) berechnet. Im AMNOG-Dossier mit der Verfahrensnummer (D-404) wurden die binären Endpunkte mit OR/RR/RD dargestellt, aufgrund der Neuberechnung für die Meta-Analyse wurde im vorliegenden Dossier eine Time-to-Event-Auswertung durchgeführt.

Kontinuierliche Variablen (PIONEER 6)

Kontinuierliche Variablen wurden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) beschrieben. Die Mittelwertdifferenzen wurden anhand der ANCOVA geschätzt, wobei die Behandlungsgruppe und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte miteinbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline-Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline-Werte wurden nicht imputiert. Der Anteil fehlender Werte war sehr gering (< 7 % zur EoT Visite) und gleichmäßig auf die beiden Studienarme verteilt. Falls weder skalenspezifische Irrelevanzschwellen noch Responderanalysen vorliegen, wird für die Relevanzbewertung auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückgegriffen. Als Irrelevanzschwelle wird entsprechend der IQWiG-Methoden $\pm 0,2$ verwendet: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt.

Kontinuierliche Variablen (SUSTAIN 6)

Kontinuierliche Variablen wurden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) beschrieben. Die Mittelwertdifferenzen wurden anhand der ANCOVA geschätzt, wobei die Behandlungsgruppe und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte miteinbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline-Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline-Werte wurden nicht imputiert.

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

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

Die statistischen Methoden der Meta-Analyse sind unter Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben.

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 Heterogenitätsschätzung¹⁰ 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.

¹⁰ 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.

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 verwendet¹¹ 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^{12, 10} 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.

Die Ergebnisse der im vorliegenden Anwendungsgebiet eingeschlossenen Studien PIONEER 6 (NN9924-4221) und SUSTAIN 6 (NN9535-3744) wurden meta-analytisch zusammengefasst. Die Studien waren hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit für die Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse geeignet und weisen eine ausreichende medizinische und methodische Vergleichbarkeit auf (siehe Patientencharakteristika und Studienbeschreibungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 sowie Operationalisierung der Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2.2).

Grundlage für die Meta-Analysen waren die als primär für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen und dargestellten Populationen (*Full Analysis Set*) und der *in-trial* Beobachtungszeitraum einer jeden Studie.

¹¹ 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.

¹² Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Gemäß IQWiG-Methodenpapier (Version 5.0) [12] sind Meta-Analysen unter der Annahme eines festen Effekts ausreichend, sofern Informationen vorliegen, dass die Effekte der einzelnen Studien homogen sind. Dies kann bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet eingeschlossenen Studien aufgrund der ausreichenden medizinischen und methodischen Vergleichbarkeit angenommen werden. Zudem stoßen Meta-Analysen mit zufälligen Effekten im Fall sehr weniger Studien (weniger als 5) an ihre Grenzen, sodass ein Modell mit festen Effekten oder eine qualitative Zusammenfassung in Erwägung gezogen werden sollte [12]. Diesen Ausführungen folgend wurden die Meta-Analysen in diesem Anwendungsgebiet auf Basis von Modellen mit festen Effekten gerechnet.

Time-to-event Analysen wurden mittels eines Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Das Modell war nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit stratifiziert. Zudem wurde die Behandlungsgruppe als fester Effekt miteinbezogen. Für die entsprechenden Endpunkte ist das geschätzte Hazard Ratio (HR) zusammen mit dem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) angegeben. Das HR wurde als Semaglutid über Placebo berechnet. Der zweiseitige p-Wert ist nicht-adjustiert und wurde auf Grundlage des Wald-Test (auf keinen Unterschied von 1) berechnet.

Kontinuierliche Variablen wurden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) beschrieben. Die Mittelwertdifferenzen wurden anhand der ANCOVA geschätzt, wobei die Behandlungsgruppe, die Studienzugehörigkeit und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte miteinbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline-Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline-Werte wurden nicht imputiert. Falls weder skalenspezifische Irrelevanzschwellen noch Responderanalysen vorliegen, wird für die Relevanzbewertung auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückgegriffen. Als Irrelevanzschwelle wird entsprechend der IQWiG-Methoden das Intervall [-0,2; 0,2] verwendet: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke sicher nicht in einem irrelevanten Bereich liegt.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden zusammenfassend mittels Forest Plots dargestellt. Es wurde die Heterogenität der Studienergebnisse anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität (I^2) eingeschätzt. Bei einem p-Wert (basierend auf dem F-Test) der Heterogenität $< 0,05$ wurden die gemeinsamen (gepoolten) Effekte dargestellt, allerdings nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Sofern in einer der beiden Studien in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis bei einem Endpunkt auftrat, wurden die Ergebnisse dieser Studien bei der Meta-Analyse zu diesem Endpunkt nicht berücksichtigt. Falls eine abweichende Operationalisierung eines Endpunktes zwischen den Studien vorliegt, wird für diesen Endpunkt von der Darstellung der Meta-Analyse abgesehen.

Für Subgruppenanalysen im Rahmen von Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.3.1.3.4.

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.

PIONEER 6

A priori geplante Sensitivitätsanalysen

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

Weitere Sensitivitätsanalysen wurden für dieses Dossier nicht durchgeführt.

SUSTAIN 6

Analyse nach Semaglutid-Dosierung

Die primäre Analyse der Studie SUSTAIN 6 ist der jeweils gepoolte Vergleich von Semaglutid s.c. (0,5 mg + 1,0 mg) + SoC versus Placebo (0,5 mg + 1,0 mg) + SoC. Die Ergebnisse nach Semaglutid-Dosierung wurden bereits im AMNOG-Verfahren D-404 (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404) vom 01. November 2018 dargestellt [11]. Auf eine erneute Darstellung wird daher im vorliegenden Dossier verzichtet.

A priori geplante Sensitivitätsanalysen

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

Zusätzliche Sensitivitätsanalysen (PIONEER 6 und SUSTAIN 6)

Änderung des HbA_{1c}-Wertes und des Körpergewichts

Die Studie PIONEER 6 war eine rein ereignisgesteuerte Studie. Die Studie sollte dementsprechend beendet werden, sobald mindestens 122 erste MACE-Ereignisse eingetreten waren, sodass keine für alle Patienten einheitliche Behandlungsdauer festgelegt wurde. Der maßgebliche Zeitpunkt für die Auswertung der stetigen Endpunkte „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ und „Änderung des Körpergewichts“ ist daher vom Studiendesign nicht vorgegeben. Die Darstellung dieser Endpunkte erfolgte im Studienbericht rein deskriptiv.

Für das vorliegende Dossier wurde als maßgeblicher Zeitpunkt für die Auswertung der Endpunkte „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ und „Änderung des Körpergewichts“ die Änderung von Baseline (BL) bis zum Ende der Behandlung (EoT) des jeweiligen Patienten festgelegt (Änderung des HbA_{1c}-Wertes bzw. des Körpergewichts von Baseline bis EoT). Diese Analyse schließt alle randomisierten Patienten mit dem in der EoT-Visite gemessenen HbA_{1c}-Wert und Körpergewicht ein und wird daher als primäre Analyse vorgestellt. Es ist jedoch zu beachten, dass der Behandlungszeitraum von Baseline bis EoT für die einzelnen Patienten unterschiedlich lang war.

Um die Ergebnisse der primären Analyse zu überprüfen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die Visite in Behandlungswoche 38 als maßgeblicher Zeitpunkt für die Auswertung festgelegt wurde (Änderung des HbA_{1c}-Wertes bzw. des Körpergewichts von Baseline bis Woche 38). Im Gegensatz zur Betrachtung bei *End of Treatment* hatten bei der Sensitivitätsanalyse alle in die Auswertung eingehenden Patienten eine gleich lange Behandlungsdauer von 38 Wochen. Die Sensitivitätsanalyse bildet jedoch nicht die Änderung über den gesamten Behandlungszeitraum der Studie PIONEER 6 ab, da ein Großteil der Patienten länger als 38 Wochen mit der Studienmedikation behandelt wurde.

Im Rahmen der Meta-Analyse wurde für die Endpunkte Änderung des HbA_{1c}-Wertes bzw. des Körpergewichts von Baseline jeweils eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. In der Primäranalyse war der maßgebliche Zeitpunkt für die Auswertung das Ende der Behandlung (*End of Treatment*; EoT). Bei der Sensitivitätsanalyse waren hingegen für die PIONEER 6 die Visite in Behandlungswoche 38 und für die SUSTAIN 6 die Visite in Behandlungswoche 44 die maßgeblichen Auswertungszeitpunkte. Im Gegensatz zur Betrachtung bei *End of Treatment* hatten bei der Sensitivitätsanalyse alle in die Auswertung eingehenden Patienten eine möglichst ähnlich lange Behandlungsdauer von 38 bzw. 44 Wochen. Die Sensitivitätsanalyse bildet jedoch nicht die Änderung über den gesamten Behandlungszeitraum der Studien ab, da ein Großteil der Patienten länger als 38 bzw. 44 Wochen mit der Studienmedikation behandelt wurde.

Unerwünschte Ereignisse

Für das Dossier wurde eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) abzüglich relevanter, als Folgekomplikationen der Erkrankung anzusehender Ereignisse durchgeführt. Dazu erfolgte eine Auswertung der Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE abzüglich ausgewählter *Preferred Terms* (PT), die aus medizinischer Sicht die relevanten diabetes-assoziierten Folgekomplikationen widerspiegeln. Die PTs wurden aus den folgenden System Organ Classes (SOC) ausgewählt:

- SOC Herzerkrankungen
- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- SOC Erkrankungen des Nervensystems
- SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege
- SOC Gefäßerkrankungen
- SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
- SOC Augenerkrankungen
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes.

Die Auswahl der PT erfolgte unter Einbezug medizinischer Experten. Eine Übersicht zu den entsprechenden PT ist Anhang 4-G zu entnehmen.

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, d. h. Patientencharakteristika oder klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen könnten, untersucht.

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

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

„... im Allgemeinen post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen auf Studienebene kritisch zu interpretieren sind...“ [12].

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 [12].

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.

Subgruppenanalysen zur Studie PIONEER 6

Abschnitt 4.3.2.2.3.2 enthält die Ergebnisse von insgesamt bis zu 212 Tests auf Interaktion. Daraus ergibt sich, dass bei gegebenem Fehler 1. Art von 5 % bzw. einem Signifikanzniveau von 95 % 11 Interaktionstests potenziell falsch positiv sind. Tatsächlich weisen 11 der 212 Tests einen p-Wert $< 0,05$ auf, d. h. die Anzahl positiver Interaktionstests liegt genau auf der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl. Da keine *a priori* geplanten α -Adjustierungen vorgenommen wurde, ist die Aussagekraft der vorliegenden positiven Interaktions-p-Werte äußerst gering und darf nicht konfirmatorisch gewertet werden. Aus diesem Grund wird die Gesamtpopulation und primäre Analyse der Studie PIONEER 6 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

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

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

Analysierte Subgruppen

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

Für MACE a priori im statistischen Analyseplan festgelegt:

- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)

- Geschlecht (m / w)
- Krankheitsschwere 1 (Baseline HbA_{1c}-Wert ≤ 8,5 / > 8,5 %)
- Kardiovaskuläre Erkrankung beim Screening (manifest / Risikofaktoren)

Für die frühe Nutzenbewertung post hoc definiert:

- Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt)
- Region 2 (OECD/ nicht OECD)
- Abstammung 1 (kaukasisch/ nicht kaukasisch)
- Krankheitsschwere 2 (Baseline HbA_{1c}-Wert ≤ 7,5 / > 7,5 %)
- Insulin-Therapie bei Baseline (Kein Insulin / Basalinsulin / Mischinsulin, Bolusinsulin oder Kombination mehrerer Insuline)

Für den primären Endpunkt „MACE“ waren im Studienprotokoll weitere Subgruppenanalysen *a priori* geplant. Für den Endpunkt „MACE“ werden diese Analysen nach den folgenden Kategorien ebenfalls dargestellt:

- Region 3 (Nordamerika / Rest der Welt)
- BMI (≤ 30 kg/m² / > 30 kg/m²)
- Abstammung 2 (kaukasisch / schwarz oder afroamerikanisch / asiatisch / „andere“)
- Myokardinfarkt oder Schlaganfall vor Randomisierung (ja / nein)
- Nierenfunktion (eGFR < 60 mL/min/1,73m² / ≥ 60 mL/min/1,73m²)

Der Trennpunkt für die Region 1 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 s.c. (Ozempic®) wurde speziell der Trennpunkt Westeuropa gefordert [81]:

„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.

Der Trennpunkt für die Subgruppenanalyse Region 2 wird mit OECD / nicht OECD festgelegt. Das IQWiG fordert zum Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse multinationaler Studien auf den deutschen Versorgungskontext regelhaft im Rahmen der Nutzenbewertung Subgruppenanalysen nach Region bzw. Versorgungsstandard mit unterschiedlichen Trennpunkten. Im Rahmen der IQWiG-Leitlinienrecherche für das DMP Diabetes Typ 2 [82] wird davon ausgegangen, dass Mitgliedsstaaten der *Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD)* vergleichbar und übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext sind:

„Es sollen Leitlinien recherchiert und ausgewählt werden, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Werden für Leitliniensynopsen neben nationalen auch internationale Leitlinien recherchiert, wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass Leitlinien aus Mitgliedsstaaten der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) von besonderer Relevanz sind. Die OECD umfasst derzeit 35 überwiegend europäische Länder (siehe Anhang A), die untereinander zahlreiche Abstimmungen zu fast allen Politikbereichen vornehmen [15]. Neben einem im globalen Vergleich hohen Pro-Kopf-Einkommen verfügen diese Mitgliedsländer jeweils über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem. Seit 2003 wird eine gemeinsame Berichterstattung über ausgewählte Qualitätsindikatoren gesundheitlicher Versorgung innerhalb der OECD (Health Care Quality Indicators Project) angestrebt [16]. Für den Bericht werden daher Leitlinien aus Ländern dieser Organisation berücksichtigt.“

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

Der *post hoc* für die frühe Nutzenbewertung festgelegte Trennpunkt - kaukasisch / nicht kaukasisch - für das Subgruppenmerkmal Abstammung 1 wird anstelle der *a priori* festgelegten Trennpunkte des Subgruppenmerkmals Abstammung 2 (kaukasisch / schwarz oder afroamerikanisch / asiatisch / „andere“) dargestellt, da aus der Aufteilung der Patientenpopulation nach den Trennpunkten von Abstammung 2 Subgruppen mit sehr wenigen Patienten resultieren.

Der *post hoc* für die frühe Nutzenbewertung festgelegte Trennpunkt für das quantitative Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere 2 nach Baseline HbA_{1c}-Wert ergibt sich aus den Therapieempfehlungen der NVL [16]. 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-)Morbidity 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 *a priori* im Studienprotokoll festgelegte Trennpunkt von 8,5 % wird hingegen als weniger geeignet für die Operationalisierung der Krankheitsschwere angesehen, da er nicht mit den Vorgaben der NVL übereinstimmt. Da dieser Trennpunkt jedoch *a priori* gewählt wurde, wurden dennoch für alle patientenrelevanten Endpunkte auch Subgruppenanalysen mit diesem Trennpunkt durchgeführt.

Das Subgruppenmerkmal Insulin-Therapie bei Baseline (kein Insulin / Basalinsulin / Mischinsulin, Bolusinsulin oder Kombination mehrerer Insuline) wurde *post hoc* definiert, um die Krankheitsschwere der in die Studie eingeschlossenen Patienten unabhängig vom HbA_{1c}-Wert abbilden zu können. Die medikamentöse Therapie des T2DM folgt in der Regel einem Stufenschema, bei dem die Therapie von oralen Antidiabetika über vergleichsweise einfach zu handhabende Basalinsuline bis zu komplexeren Insulintherapien eskaliert wird [16]. Die Schwere der Erkrankung lässt sich bei T2DM-Patienten daher grundsätzlich anhand der jeweils durchgeführten Therapie nachvollziehen. Die gewählten Trennpunkte orientieren sich hierzu am Therapiealgorithmus der NVL, der auf der zweiten Therapiestufe eine Pharmaka-Monotherapie (in der Regel kein Insulin), auf der zweiten Therapiestufe eine Therapie mit einem einzigen Insulin (in der Regel ein Basalinsulin) und auf der dritten Therapiestufe eine intensivierete Insulintherapie vorsieht [16].

Die Trennpunkte aller weiteren quantitativen Merkmale (Alter, BMI, Nierenfunktion) waren *a priori* im Studienprotokoll festgelegt und werden für die frühe Nutzenbewertung unverändert übernommen.

Subgruppenanalysen zur Studie SUSTAIN 6

Bei den unter Abschnitt 4.3.1.3.3 aufgeführten Ergebnissen handelt es sich um insgesamt bis zu 653 Tests auf Interaktion. 5 % der Tests, d. h. 33 Interaktionstests, sind somit potentiell falsch positiv. 34 der Tests weisen einen p-Wert < 0,05 auf, d. h. die Anzahl positiver Interaktionstests liegt damit knapp über der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl. Da keine *a priori* geplanten α -Adjustierungen vorgenommen wurde, ist die Aussagekraft der vorliegenden positiven Interaktions-p-Werte äußerst gering und darf nicht konfirmatorisch gewertet werden. Aus diesem Grund wird die Gesamtpopulation und primäre Analyse der Studie SUSTAIN 6 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

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

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

Analysierte Subgruppen

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

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

dargestellt.

Zusätzlich werden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach den Stratifizierungsfaktoren:

- CV-Erkrankung zu Baseline (klinisch / subklinisch),
- Schweren Nierenfunktionsstörung mit $GFR < 30$ mL/min/1,73m² per MDRD zu Baseline (ja / nein),
- Insulintherapie zu Baseline (ja / nein) und
- Semaglutid-Dosis während der Studie (0,5 mg / 1,0 mg)

abgebildet.

Für den primären Endpunkt „MACE“ werden alle weiteren *a priori* definierten Subgruppenanalysen nach

- BMI (≤ 30 kg/m² / > 30 kg/m²),

- HbA_{1c}-Wert ($\leq 8,5\%$ / $> 8,5\%$),
- Diabetesdauer (≤ 10 Jahre / > 10 Jahre),
- Region (EU (Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Italien, Polen, Spanien, Großbritannien) / USA (Rest der Welt (Algerien, Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, Israel, Malaysia, Mexiko, Russische Föderation, Thailand, Taiwan),
- Abstammung (kaukasisch / schwarz oder afroamerikanisch / asiatisch / „andere“),
- Ethnizität definiert als Hispanisch oder Latino (ja / nein),
- Chronische Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II-III (ja / nein),
- Kardiovaskuläre Erkrankung zu Baseline (klinisch / subklinisch),
- Insulin-Behandlung zu Baseline (kein Insulin / Basalinsulin / Mischinsuline),
- Schwere oder moderate Nierenfunktionsstörung mit $GFR < 60$ mL/min/1,73 m² per MDRD zu Baseline (ja / nein)
- Schwere Nierenfunktionsstörung mit $GFR < 30$ mL/min/1,73 m² per CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) (ja / nein) und
- Schwere oder moderate Nierenfunktionsstörung mit $GFR < 60$ mL/min/1,73 m² per CKD-EPI (ja / nein)

dargestellt.

Subgruppenanalysen zur Meta-Analyse aus den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6

Bei den unter Abschnitt 4.3.1.3.4.1 aufgeführten Ergebnissen handelt es sich um insgesamt bis zu 140 Tests auf Interaktion. 5 % der Tests, d. h. 7 Interaktionstests, sind somit potenziell falsch positiv. 12 der Tests weisen einen p-Wert $< 0,05$ auf, d. h. die Anzahl positiver Interaktionstests liegt damit knapp über 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 confirmatorisch gewertet werden. Aus diesem Grund wird die Gesamtpopulation der Meta-Analyse der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

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

Im Rahmen der Meta-Analyse waren keine Subgruppenanalysen *a priori* geplant. Alle für die Meta-Analyse dargestellten Subgruppenanalysen wurden *post hoc* durchgeführt und können daher nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese interpretiert werden.

Analysierte Subgruppen

Entsprechend den Vorgaben des Nutzendossiers werden für die vorliegende Nutzenbewertung für alle 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 %)
- Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt)
- Region 2 (OECD/ nicht OECD)
- Kardiovaskuläre Erkrankung beim Screening (manifest / Risikofaktoren)
- Insulin-Therapie bei Baseline (Kein Insulin / Basalinsulin / Mischinsulin, Bolusinsulin oder Kombination mehrerer Insuline)

Der Trennpunkt für die Region 1 wird mit Westeuropa / Rest der Welt festgelegt. Zur Begründung der Wahl dieses Trennpunktes siehe Erläuterungen unter Subgruppenanalysen zur Studie PIONEER 6. Es wird davon ausgegangen, dass Länder Westeuropas vergleichbar und deren Ergebnisse übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext sind.

Der Trennpunkt für die Subgruppenanalyse Region 2 wird mit OECD / nicht OECD festgelegt. Zur Begründung der Wahl dieses Trennpunktes siehe Erläuterungen unter Subgruppenanalysen zur Studie PIONEER 6. Es wird davon ausgegangen, dass OECD-Länder vergleichbar und deren Ergebnisse übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext sind.

Zur Begründung der Wahl des Trennpunktes Krankheitsschwere nach Baseline HbA_{1c}-Wert siehe Erläuterungen unter Subgruppenanalysen zur Studie PIONEER 6.

Zur Begründung der Wahl des Trennpunktes Insulin-Therapie bei Baseline (kein Insulin / Basalinsulin / Mischinsulin, Bolusinsulin oder Kombination mehrerer Insuline) siehe Erläuterungen unter Subgruppenanalysen zur Studie PIONEER 6.

Zusätzlich wurden Alter, Geschlecht und der Stratifizierungsfaktor kardiovaskuläre Erkrankung zur Baseline dargestellt. Diese waren für die Studie PIONEER 6 (*a priori*) im Studienprotokoll festgelegt und werden für die frühe Nutzenbewertung unverändert übernommen.

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 Analysemethoden darstellen¹³. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁴ 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)¹⁵ und Rücker (2012)¹⁶ 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 Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁷.

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^{18, 19, 20}

¹³ 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁶ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁷ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁸ 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.

¹⁹ 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

²⁰ 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.

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).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet E (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) gegenüber der Vergleichstherapie SoC + Placebo liegen die direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 der Evidenzstufe Ib sowie deren meta-analytische Zusammenfassung vor. Die Bewertung wurde auf Grundlage dieser Evidenzgüte durchgeführt und auf indirekte Vergleiche verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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	Zulassungsstudie (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 <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Empagliflozin oral, qd <ul style="list-style-type: none"> • Titration von 10 mg auf 25 mg In Kombination mit Metformin
NN9924-4222 (PIONEER 3)	ja	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Semaglutid oral qd <ul style="list-style-type: none"> • 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	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NN9924-4224 (PIONEER 4)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Semaglutid oral qd <ul style="list-style-type: none"> Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Liraglutid s.c. qd <ul style="list-style-type: none"> Titration von 0,6 mg auf 1,2 mg auf 18 mg Placebo qd In Kombination mit Metformin (\pm SGLT-2-Inhibitor)
NN924-4234 (PIONEER 5)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid oral qd <ul style="list-style-type: none"> Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Placebo Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion, in Kombination mit 1-2 OAD und/oder Basalinsulin
NN9924-4221 (PIONEER 6)	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 82 Wochen	Semaglutid oral qd <ul style="list-style-type: none"> Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Placebo Als Zusatztherapie zu <i>Standard of Care</i> (1-2 OAD oder Insulin (Basal-, lang wirksames oder Mischinsulin \pm Metformin) und Begleitmedikation zur Behandlung der kardiovaskulären Erkrankung)
NN9924-4257 (PIONEER 7)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen Extension: 104 Wochen	Semaglutid oral qd <ul style="list-style-type: none"> Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg oder

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					<ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> • Initial: 0,3 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 <ul style="list-style-type: none"> • 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	Zulassungsstudie (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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
EX9924-4473 (SOUL)	Nein	Ja	Laufend: Ende: 2025	3,5 – 5 Jahre	Semaglutid oral qd <ul style="list-style-type: none"> • 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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NN9535-3624 (SUSTAIN 3)	ja	ja	abgeschlossen	56 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg Exenatid ER, s.c., qw 2,0 mg Als Zusatztherapie zu 1-2 OAD ¹
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 <i>treat-to-target</i> 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 <i>Standard of Care</i> (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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					1 zusätzliches OAD ² Als Monotherapie oder als Zusatztherapie zu 1 OAD ²
NN9535-4092 (SUSTAIN-Japan Monotherapie)	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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Als Zusatztherapie zu Metformin
NN9535-4269 (SUSTAIN 9)	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Semaglutid-Placebo s.c., qw Titration bis 1,0 mg Als Zusatztherapie zu einem SGLT-2 Inhibitor
NN9535-4339 (SUSTAIN 10)	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Liraglutid s.c., qd Titration bis 1,2 mg Als Zusatztherapie zu 1-3 OAD ³ .
NN9535-4114 (SUSTAIN-CHINA MRCT)	nein	ja	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 <i>Standard of Care</i>
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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Semaglutid-Placebo s.c., qw Titration bis 1,0 mg Als Zusatztherapie zu <i>Standard of Care</i>
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 <i>Standard of Care</i>
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 <i>Standard of Care</i>
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 A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9924-4223 (PIONEER 2)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9924-4222 (PIONEER 3)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9924-4224 (PIONEER 4)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9924-4234 (PIONEER 5)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9924-4257 (PIONEER 7)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9924-4280 (PIONEER 8)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9924-4281 (PIONEER 9)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9924-4282 (PIONEER 10)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9924-3790 (Phase 2-Studie)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
Weitere/laufende Studien (Rybelsus®)	
NN9924-4338 (PIONEER 11)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9924-4309 (PIONEER 12)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NN9924-4248 (Phase 1 Studie)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9924-4437 PIONEER TEENS	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
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 A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-3626 (SUSTAIN 2)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-3624 (SUSTAIN 3)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-3625 (SUSTAIN 4)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-3627 (SUSTAIN 5)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-4091 (SUSTAIN Japan OAD)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-4092 (SUSTAIN Japan Monotherapie)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
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 A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-4270 (SUSTAIN 8)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-4269 (SUSTAIN 9)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NN9535-4339 (SUSTAIN 10)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-4114 (SUSTAIN CHINA MRCT)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-4416	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
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 A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
FLOW (NN9535-4321)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
FOCUS (NN9535-4352)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-4506	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-4533	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.
NN9535-4650 (SUSTAIN Switch)	Ausschlussgrund A1 (Patientenpopulation): Bei den Patienten lag keine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko vor.

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.

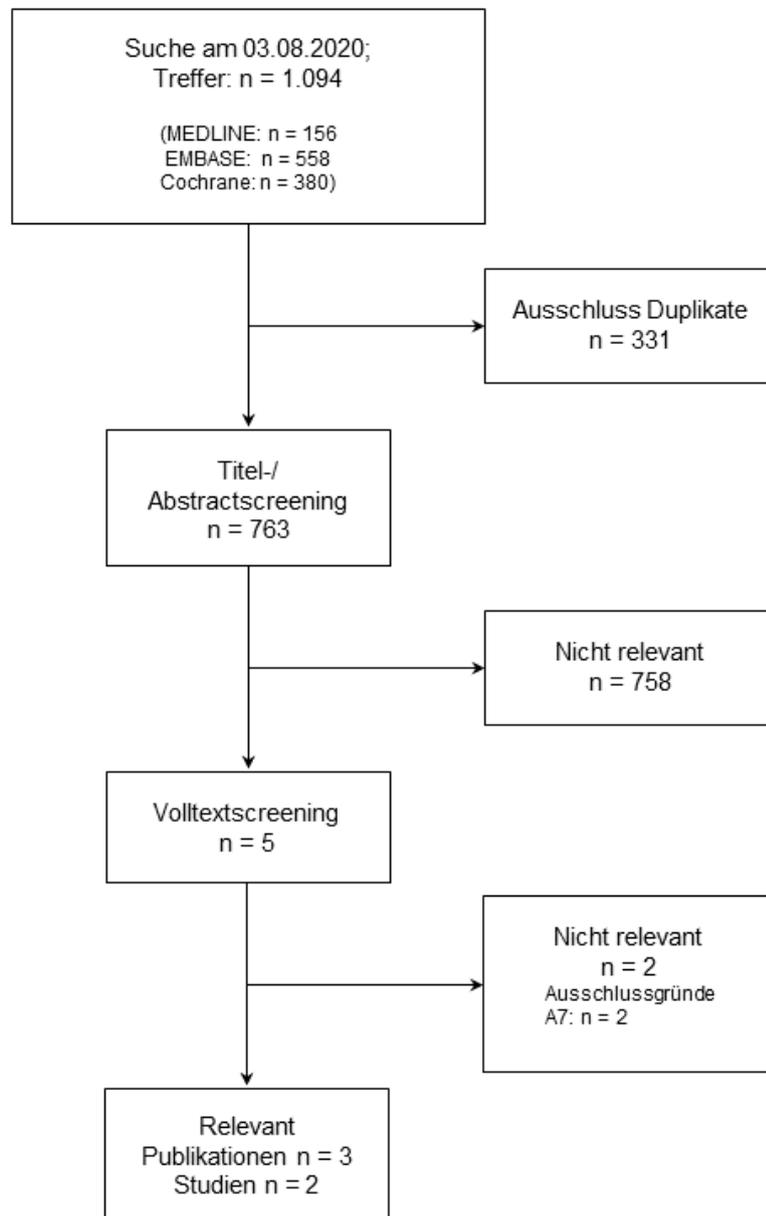


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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. 758 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Die verbleibenden 5 Publikationen wurden im Volltext gesichtet.

Die im Volltext gesichtete Publikation [83] entspricht der Studie NN9924-4221 (PIONEER 6, 2 Treffer) des pharmazeutischen Unternehmers und wurde eingeschlossen. Die im Volltext gesichtete Publikation [84] entspricht der Studie NN9535-3744 (SUSTAIN 6) des pharmazeutischen Unternehmers und wurden ebenfalls eingeschlossen.

Die Publikationen von Cordiner et al [85] und von Hamal et al. [86] wurden ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C).

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)
(NN9924-4221) PIONEER 6	clinicaltrials.gov [87] EU-CTR [88] WHO ICTRP [89-91]	ja	ja	abgeschlossen
(NN9535-3744) SUSTAIN 6	clinicaltrials.gov [92] EU-CTR [93] WHO ICTRP [94-97]	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 / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
(NN9535-3744) SUSTAIN 6	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404) [11] IQWiG Nutzenbewertung (A18-75) [81]	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 und war Basis für den abgebildeten Studienstatus.

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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
(NN9924-4221) PIONEER 6	ja	ja	nein	ja [98]	ja [87-91]	ja [83]
(NN9535-3744) SUSTAIN 6	nein ^e	ja	nein	ja [99]	ja [92-97]	ja [84]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Die SUSTAIN 6 untersucht die subkutane Formulierung und ist daher keine Zulassungsstudie für die orale Formulierung (Rybelsus®).</p>						

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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 6 (NN9924- 4221)	RCT, doppelblind, parallel	T2DM-Patienten im Alter von ≥ 50 Jahren mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder im Alter von ≥ 60 Jahren mit mindestens einem prädefinierten kardiovaskulären Risikofaktor	- Semaglutid oral (N = 1.591) - Placebo (N = 1.592)	<i>Ereignisgetriebene Studiendauer:</i> Studienende bei Erreichen von mindestens 122 ersten MACE-Ereignissen <i>Screening:</i> Bis zu 3 Wochen <i>Randomisierte Behandlung:</i> 82 Wochen (davon die ersten 8 Wochen Dosisescalation) oder bis Studienende <i>Nachbeobachtung:</i> 5 Wochen <i>Einzigere Datenschnitt:</i> 02.11.2018	Weltweit in 21 Ländern (Algerien, Argentinien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Indien, Israel, Italien, Kanada, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Polen, Rumänien, Südafrika, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, UK, USA) 01/2017–09/2018	<i>Primärer Endpunkt:</i> Zeit von Randomisierung bis zum ersten MACE- Ereignis <i>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</i> Kardiovaskuläre Ereignisse, Gesamtmortalität, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE <i>Patientenrelevante Endpunkte im Rahmen der Sicherheit:</i> Diabetische Retinopathie, Nierenschädigung, UESI (Hypoglykämien, Pankreatitis, Neoplasie)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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
SUSTAIN 6 (NN9535-3744)	RCT, doppelblind	Erwachsene Patienten mit T2DM und manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder präspezifizierten kardiovaskulären Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Semaglutid s.c. 1,0 mg (N=822) - Semaglutid s.c. 0,5 mg (N=826) - Placebo 1,0 mg (N=825) - Placebo 0,5 mg (N=824) 	<i>Dosis-Eskalation</i> 4–8 Wochen <i>Behandlung insg.</i> 104 Wochen (abzgl. Dosis-Eskalation: 96–100 Wochen) ¹ <i>Follow-up</i> 5 Wochen	Weltweit in 229 Zentren in 20 Ländern (Algerien, Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Indien, Israel, Italien, Malaysia, Mexiko, Polen, Russland, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Großbritannien und USA) <u>Erster Patient erster Besuch:</u> 02/2013 <u>Letzter Patient letzter Besuch:</u> 03/2016	<i>Primärer Endpunkt:</i> Zeit von Randomisierung bis zum ersten MACE-Ereignis <i>Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte:</i> CV-Ereignisse, mikrovaskuläre Ereignisse (neue oder sich verschlechternde Nephropathie, Komplikationen bei diabetischer Retinopathie), HbA _{1c} , Körpergewicht, SF-36, unerwünschte Ereignisse
1: Die Studie war teilweise Ereignis-gesteuert, d.h. dass die Länge als mindestens 104 Wochen (ab Randomisierung des ersten Patienten) definiert war und so lange laufen sollte bis mindestens 122 MACE-Ereignisse aufgetreten sind. Da diese Ereignisse früher erreicht wurden, verblieben alle Patienten für 109 Wochen (104 Wochen Behandlung + 5 Wochen Follow-up) in der Studie. CV: Cardiovascular, MACE: Major Adverse Cardiovascular Event (definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall)						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PIONEER 6)

Studie	Semaglutid oral	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
PIONEER 6 (NN9924-4221)	<p><i>Dosiseskalation</i> Woche 1 bis 4 Semaglutid oral 3 mg qd</p> <p>Woche 5 bis 8 Semaglutid oral 7 mg qd</p> <p><i>Erhaltungsdosis</i> Semaglutid oral 14 mg qd</p>	Placebo	Die Patienten wurden begleitend nach dem lokal geltenden <i>Standard of Care</i> (SoC) mit antidiabetischer Medikation behandelt; eine Anpassung der Medikation zum Erreichen besserer glykämischer Kontrolle nach Ermessen des behandelnden Arztes war erlaubt und gewünscht. Bei Patienten, die zu Studienbeginn mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff behandelt wurden, sollte die Dosis zu Beginn der randomisierten Behandlung reduziert werden, um Hypoglykämien vorzubeugen (z. B. bei Insulin um 10–20 %). Außerdem wurde die kardiovaskuläre Erkrankung ebenfalls im Rahmen des SoC behandelt. Eine individuelle Anpassung der Begleitmedikation nach Ermessen des behandelnden Arztes war jederzeit möglich.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Studie Gruppe	PIONEER 6		SUSTAIN 6	
	Semaglutid oral	Placebo	Semaglutid s.c.	Placebo
N	1.591	1.592	1.648	1.649
Demographische Charakteristika				
Alter (Jahre)				
MW (SD)	66 (7)	66 (7)	64,7 (7,2)	64,6 (7,5)
Min; Max	50; 86	50; 88	50; 89	50; 88
50 – 64 Jahre n (%)	700 (44,0)	634 (39,8)	855 (51,9)	844 (51,2)
65 – 74 Jahre n (%)	691 (43,4)	747 (46,9)	636 (38,6)	641 (38,9)
75 – 84 Jahre n (%)	196 (12,3)	201 (12,6)	147 (8,9)	154 (9,3)
≥ 85 Jahre n (%)	4 (0,3)	10 (0,6)	10 (0,6)	10 (0,6)
≥ 65 Jahre n (%)	891 (56,0)	958 (60,2)	793 (48,1)	805 (48,8)
Geschlecht w/m				
m (%)	1.084 (68,1)	1.092 (68,6)	1.013 (61,5)	989 (60,0)
w (%)	507 (31,9)	500 (31,4)	635 (38,5)	660 (40,0)
Länder n (%)				
Algerien	36 (2,3)	39 (2,4)	37 (2,2)	58 (3,5)
Argentinien	77 (4,8)	73 (4,6)	78 (4,7)	88 (5,3)
Australien	0 (0,0)	0 (0,0)	57 (3,5)	54 (3,3)
Brasilien	45 (2,8)	56 (3,5)	56 (3,4)	49 (3,0)
Niederlande	42 (2,6)	38 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kanada	37 (2,3)	39 (2,4)	61 (3,7)	77 (4,7)
Dänemark	34 (2,1)	37 (2,3)	31 (1,9)	35 (2,1)
Deutschland	59 (3,7)	51 (3,2)	48 (2,9)	37 (2,2)
Israel	35 (2,2)	40 (2,5)	46 (2,8)	54 (3,3)
Indien	109 (6,9)	92 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Italien	37 (2,3)	44 (2,8)	42 (2,5)	38 (2,3)
Malaysia	73 (4,6)	78 (4,9)	25 (1,5)	45 (2,7)
Mexiko	74 (4,7)	76 (4,8)	88 (5,3)	77 (4,7)
Polen	52 (3,3)	68 (4,3)	53 (3,2)	45 (2,7)
Rumänien	49 (3,1)	51 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Russland	0 (0,0)	0 (0,0)	156 (9,5)	138 (8,4)
Südafrika	66 (4,1)	54 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Spanien	61 (3,8)	49 (3,1)	50 (3,0)	35 (2,1)
Taiwan	39 (2,5)	36 (2,3)	38 (2,3)	44 (2,7)
Thailand	41 (2,6)	54 (3,4)	39 (2,4)	35 (2,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	PIONEER 6		SUSTAIN 6	
	Semaglutid oral	Placebo	Semaglutid s.c.	Placebo
N	1.591	1.592	1.648	1.649
Türkei	46 (2,9)	55 (3,5)	71 (4,3)	57 (3,5)
UK	60 (3,8)	51 (3,2)	57 (3,5)	60 (3,6)
USA	519 (32,6)	511 (32,1)	570 (34,6)	567 (34,4)
Abstammung n (%)				
Kaukasisch	1.148 (72,2)	1.152 (72,4)	1.384 (84,0)	1.352 (82,0)
Afroamerikanisch	89 (5,6)	103 (6,5)	108 (6,6)	113 (6,9)
Asiatisch	324 (20,4)	306 (19,2)	121 (7,3)	152 (9,2)
Indigene Völker Amerikas/Alaskas	14 (0,9)	15 (0,9)	3 (0,2)	7 (0,4)
Hawaiianer/Pazifische Insulaner	5 (0,3)	1 (< 0,1)	3 (0,2)	0 (0,0)
Andere	11 (0,7)	15 (0,9)	29 (1,8)	25 (1,5)
Ethnie n (%)				
Hispanisch oder Latino	253 (15,9)	261 (16,4)	256 (15,5)	254 (15,4)
Gewicht (kg)				
MW (SD)	91,0 (21,4)	90,8 (21,0)	92,33 (20,66)	91,86 (20,55)
BMI (kg/m²)				
MW (SD)	32,3 (6,6)	32,3 (6,4)	32,80 (6,23)	32,80 (6,16)
< 18,5 n (%)	0	2 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
18,5 – 25 n (%)	178 (11,2)	163 (10,2)	123 (7,5)	130 (7,9)
25 – 30 n (%)	472 (29,7)	464 (29,1)	473 (28,7)	453 (27,5)
30 – 35 n (%)	473 (29,7)	507 (30,8)	520 (31,6)	560 (34,0)
35 – 40 n (%)	273 (17,2)	259 (16,3)	324 (19,7)	293 (17,8)
≥ 40 n (%)	194 (12,2)	197 (12,4)	205 (12,4)	208 (12,6)
Unbekannt n (%)	1 (< 0,1)	0	3 (0,2)	4 (0,2)

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Medizinische Charakteristika

Studie Gruppe	PIONEER 6		SUSTAIN 6	
	Semaglutid oral	Placebo	Semaglutid s.c.	Placebo
N	1.591	1.592	1.648	1.649
Nierenfunktionsstörung				
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	74 (21)	74 (21)	75,88 (25,88)	76,39 (27,19)
MW (SD)				
Normal n (%)	464 (29,2)	455 (28,6)	493 (29,9)	497 (30,1)
Mild n (%)	686 (43,1)	703 (44,2)	686 (41,6)	682 (41,4)
Moderat n (%)	418 (26,3)	409 (25,7)	423 (25,7)	409 (24,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	PIONEER 6		SUSTAIN 6	
	Semaglutid oral	Placebo	Semaglutid s.c.	Placebo
N	1.591	1.592	1.648	1.649
Schwer n (%)	15 (0,9)	13 (0,8)	41 (2,5)	54 (3,3)
Endstadium n (%)	1 (< 0,1)	0	5 (0,3)	7 (0,4)
Unbekannt n (%)	7 (0,4)	12 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
CV-Erkrankung				
klinisch n (%)	1.350 (84,9)	1.345 (84,5)	1.353 (82,1)	1.382 (83,8)
Blutdruck (mmHg)				
Systolisch MW (SD)	135 (18)	136 (18)	136,0 (17,47)	135,3 (16,82)
Diastolisch MW (SD)	76 (10)	76 (10)	76,99 (10,00)	77,10 (10,04)
Herzfrequenz				
MW (SD)	71 (11)	71 (11)	72,11 (11,05)	71,98 (10,77)
Raucherstatus				
Derzeitiger Raucher (%)	184 (11,6)	165 (10,4)	204 (12,4)	202 (12,2)
Nie geraucht n (%)	719 (45,2)	717 (45,0)	754 (45,8)	739 (44,8)
Früher geraucht n (%)	688 (43,2)	710 (44,6)	690 (41,9)	707 (42,9)
Unbekannt n (%)	0	0	-	1 (0,1)
Diabetesdauer (Jahre)				
MW (SD)	14,7 (8,5)	15,1 (8,5)	14,17 (8,20)	13,60 (8,02)
HbA_{1c}-Wert				
MW (SD)	8,2 (1,6)	8,2 (1,6)	8,70 (1,45)	8,70 (1,47)
≤ 7,5 %	627 (39,4)	649 (40,8)	356 (21,6)	403 (24,4)
> 7,5 % - ≤ 8,0 %	225 (14,1)	202 (12,7)	301 (18,3)	278 (16,9)
> 8,0 % - ≤ 8,5 %	216 (13,6)	206 (12,9)	271 (16,4)	246 (14,9)
> 8,5 % - ≤ 9,0 %	127 (8,0)	145 (9,1)	209 (12,7)	175 (10,6)
> 9,0 %	386 (24,3)	372 (23,4)	511 (31,0)	547 (33,2)
Unbekannt n (%)	10 (0,6)	18 (1,1)	-	-
FPG				
MW (SD) (mg/dL)	155,0 (58,1)	157,3 (60,8)	184,1 (67,06)	185,2 (65,68)
MW (SD) (mmol/L)	8,60 (3,23)	8,73 (3,37)	10,22 (3,72)	10,28 (3,65)
Blutfettwerte				
Gesamtcholesterin (Geom. MW (CV)) mmol/L	3,98 (27,1)	4,00 (25,3)	4,28 (26,18)	4,28 (27,11)
Gesamtcholesterin (Geom. MW (CV)) mg/dL	153 (27,1)	154 (25,3)	165,2 (26,18)	165,2(27,11)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	PIONEER 6		SUSTAIN 6	
	Semaglutid oral	Placebo	Semaglutid s.c.	Placebo
N	1.591	1.592	1.648	1.649
LDL-Cholesterin (Geom. MW (CV)) mmol/L	1,99 (44,9)	2,04 (41,2)	2,14 (44,17)	2,13 (447,02)
LDL-Cholesterin (Geom. MW (CV)) mg/dL	77 (44,9)	79 (41,2)	82,44 (44,17)	82,21 (47,02)
HDL-Cholesterin (Geom. MW (CV)) mmol/L	1,05 (26,2)	1,04 (25,4)	1,13 (27,32)	1,13 (26,82)
HDL-Cholesterin (Geom. MW (CV)) mg/dL	41 (26,2)	40 (25,4)	43,82 (27,32)	43,64 (26,82)
Triglyzeride (Geom. MW (CV)) mmol/L	1,70 (56,1)	1,70 (53,8)	1,81 (58,85)	1,83 (56,70)
Triglyzeride (Geom. MW (CV)) mg/dL	151 (56,1)	152 (53,8)	161,3 (58,85)	162,6 (56,70)
Mikrovaskuläre Komplikationen				
Retinopathie n (%)	454 (28,5)	444 (27,9)	510 (30,9)	459 (27,8)
Neuropathie n (%)	594 (37,3)	563 (35,4)	673 (40,8)	688 (41,7)
Nephropathie n (%)	539 (33,9)	545 (34,2)	722 (43,8)	739 (44,8)

CV: Variationskoeffizient

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Begleitende antidiabetische und kardiovaskuläre Medikation zur Baseline

Studie Gruppe	PIONEER 6		SUSTAIN 6	
	Semaglutid oral	Placebo	Semaglutid s.c.	Placebo
N	1.591	1.592	1.648	1.649
Antidiabetika				
Insulin n (%)	968 (60,8)	962 (60,4)	956 (58,0)	957 (58,0)
Biguanide n (%)	1.221 (76,7)	1.242 (78,0)	1.211 (73,5)	1.203 (73,0)
Sulfonylharnstoff n (%)	517 (32,5)	510 (32,0)	698 (42,4)	712 (43,2)
SGLT-2 Inhibitoren n (%)	165 (10,4)	140 (8,8)	1 (0,1)	4 (0,2)
Glitazone n (%)	65 (4,1)	53 (3,3)	35 (2,1)	41 (2,5)
Alpha-Glucosidase Inhibitoren n (%)	36 (2,3)	43 (2,7)	16 (1,0)	26 (1,6)
DPP-4 Inhibitoren n (%)	2 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,2)	2 (0,1)
GLP-1 Analoga n (%)	1 (0,1)	0 (0,0)	-	-
Andere n (%)	26 (1,6)	26 (1,6)	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	PIONEER 6		SUSTAIN 6	
	Semaglutid oral	Placebo	Semaglutid s.c.	Placebo
N	1.591	1.592	1.648	1.649
Kardiovaskuläre Begleitbehandlung				
Antihypertensiva n (%)	1.495 (94,0)	1.493 (93,8)	1.553 (94,2)	1.529 (92,7)
Diuretika n (%)	621 (39,0)	640 (40,2)	624 (37,9)	636 (38,6)
Lipidsenker n (%)	1.336 (84,0)	1.376 (86,4)	1.263 (76,6)	1.258 (76,3)
Antithrombotische Medikamente n (%)	1.248 (78,4)	1.279 (80,3)	1.252 (76,0)	1.262 (76,5)

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Beobachtungszeiten (PIONEER 6)

Studie Gruppe	PIONEER 6	
	Semaglutid oral	Placebo
N	1.591	1.592
Studiendauer (Tage)		
MW (SD)	482 (71)	477 (79)
Median (Q1, Q3)	490 (428, 535)	483 (428, 528)
Min; Max	24; 607	13; 608
Behandlungsdauer (Tage)		
MW (SD)	397 (131)	415 (119)
Median (Q1, Q3)	433 (352; 484)	434 (367; 458)
Behandlungsunterbrechung (Tage)		
MW (SD)	47 (65)	40 (55)
Median (Q1, Q3)	21 (7; 51)	15 (6; 53)

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Einschlusskriterien und Stratifizierung (PIONEER 6)

Studie Gruppe	PIONEER 6	
	Semaglutid oral	Placebo
N	1.591	1.592
Kriterien der klinischen Evidenz für eine kardiovaskuläre Erkrankung		
a) Myokardinfarkt in der Vergangenheit n (%)	561 (35,3)	589 (37,0)
b) Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke in der Vergangenheit n (%)	242 (15,2)	263 (16,5)
c) Koronare, Carotis- oder periphere arterielle Revaskularisierung in der Vergangenheit n (%)	733 (46,1)	768 (48,2)
d) > 50 % Stenose auf Angiografie oder bei Bildgebung der koronaren Arterie, der Carotis oder der Arterie der unteren Extremitäten n (%)	427 (26,8)	453 (28,5)
e) Symptomatische koronare Herzerkrankung, dokumentiert durch z.B. positiven Belastungstest oder jegliche kardiale Bildgebung oder instabile Angina pectoris mit EKG-Veränderungen n (%)	356 (22,4)	375 (23,6)
f) Asymptomatische kardiale Ischämie, dokumentiert durch radiologische Bildgebung, oder Belastungstest, oder Stress-Echokardiogramm oder jegliche kardiale Bildgebung n (%)	97 (6,1)	92 (5,8)
g) Chronische Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II – III n (%)	188 (11,8)	200 (12,6)
h) Moderate Einschränkung der Nierenfunktion, dokumentiert als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zwischen 30- 59 ml/min/1,73 m ² n (%)	463 (29,1)	435 (27,3)

Studie Gruppe	PIONEER 6	
	Semaglutid oral	Placebo
N	1.591	1.592
Kriterien der subklinischen Evidenz für eine kardiovaskuläre Erkrankung		
i) Mikroalbuminurie oder Proteinurie n (%)	518 (32,6)	533 (33,5)
j) Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie (EKG oder Bildgebung) n (%)	381 (23,9)	400 (25,1)
k) linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion (Bildgebung) n (%)	337 (21,2)	335 (21,0)
l) Knöchel/Arm-Index < 0,9 n (%)	81 (5,1)	94 (5,9)
Stratum		
Alter ≥ 50 Jahre und Präsenz mindestens einem Kriterium (a-h) für kardiovaskulären Erkrankung n (%)	1.350 (84,9)	1.345 (84,5)
Alter ≥ 60 Jahre und Präsenz mindestens einem Kriterium (i-l) für kardiovaskuläre Risikofaktoren n (%)	241 (15,1)	247 (15,5)

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Einschlusskriterien und Stratifizierung (SUSTAIN 6)

Studie Gruppe	SUSTAIN 6	
	Semaglutid s.c.	Placebo
N	1.648	1.649
Kriterien der klinischen Evidenz für eine kardiovaskuläre Erkrankung		
a) Myokardinfarkt in der Vergangenheit n (%)	529 (32,1)	542 (32,9)
b) Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke in der Vergangenheit n (%)	257 (15,6)	259 (15,7)
c) Koronare, Carotis- oder periphere arterielle Revaskularisierung in der Vergangenheit n (%)	694 (42,1)	721 (43,7)
d) > 50 % Stenose auf Angiografie oder bei Bildgebung der koronaren Arterie, der Carotis oder der Arterie der unteren Extremitäten n (%)	564 (34,2)	597 (36,2)
e) Symptomatische koronare Herzerkrankung, dokumentiert durch z.B. positiven Belastungstest oder jegliche kardiale Bildgebung oder instabile Angina pectoris mit EKG-Veränderungen n (%)	250 (15,2)	236 (14,3)
f) Asymptomatische kardiale Ischämie, dokumentiert durch radiologische Bildgebung, oder Belastungstest, oder Stress-Echokardiogramm oder jegliche kardiale Bildgebung n (%)	75 (4,6)	71 (4,3)
g) Chronische Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II – III n (%)	285 (17,3)	288 (17,5)

Studie Gruppe	SUSTAIN 6	
	Semaglutid s.c.	Placebo
N	1.648	1.649
h) chronische Einschränkung der Nierenfunktion, dokumentiert (vor Screening) als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m ² n (%)	386 (23,4)	409 (24,8)
Kriterien der subklinischen Evidenz für eine kardiovaskuläre Erkrankung		
i) Persistierende Mikroalbuminurie oder Proteinurie n (%)	159 (9,6)	149 (9,0)
j) Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie (EKG oder Bildgebung) n (%)	125 (7,6)	108 (6,5)
k) linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion (Bildgebung) n (%)	78 (4,7)	77 (4,7)
l) Knöchel/Arm-Index < 0,9 n (%)	34 (2,1)	25 (1,5)
Stratum		
Alter ≥ 50 Jahre und Präsenz einer kardiovaskulären Erkrankung n (%)	1.353 (82,1)	1.382 (83,8)
Alter ≥ 60 Jahre und Präsenz mindestens einem Kriterium eines kardiovaskulären Risikofaktors n (%)	295 (17,9)	267 (16,2)

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.

Das Studiendesign und die Studienpopulation der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 sind nachfolgend beschrieben.

4.3.1.2.1.1 PIONEER 6

Studiendesign

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Semaglutid oral zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko wird die Studie PIONEER 6 (NN9924-4221) identifiziert und herangezogen.

PIONEER 6 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multinationale und multizentrische Langzeitstudie zur Untersuchung der kardiovaskulären und weiteren Langzeitfolgen der Behandlung mit Semaglutid oral (14 mg Erhaltungsdosis) von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM). Die Studie ist zwar Placebo-kontrolliert, aber die Patienten wurden alle nach dem jeweiligen lokalen *Standard of Care* (SoC) unter Berücksichtigung des lokalen Zulassungsstatus der angewendeten Arzneimittel sowohl antidiabetisch als auch kardiovaskulär behandelt. So handelt es sich bei den rekrutierten Patienten ausschließlich um Personen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder kardiovaskulärem Risiko. Der Schwere der Erkrankung angemessen, durfte die Begleittherapie jederzeit nach Ermessen des behandelnden Prüfarztes angepasst werden, um individuelle kardiovaskuläre und antidiabetische Zielwerte zu erreichen und zu halten. Lediglich GLP-1 Rezeptoragonisten, DPP-4 Inhibitoren und Pramlintid sollten in der randomisierten Behandlungsphase der Studie nicht von den Prüfarzten verordnet werden.

Die randomisierte Behandlungsphase von PIONEER 6 sollte fortgeführt werden, bis innerhalb der Studie mindestens 122 erste EAC-bestätigte MACE-Ereignisse aufgetreten waren. Die randomisierte Behandlung wurde nach dem Erreichen von mindestens 122 Ereignissen nicht fortgeführt, d. h. die Behandlung aller Patienten wurde spätestens zu diesem Zeitpunkt beendet. An das Ende der randomisierten Behandlung schloss sich eine 5-wöchige Follow-up-Phase an.

Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis (definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall oder nicht tödlicher Myokardinfarkt). Dieser und die weiteren wichtigen kardiovaskulären und mikrovaskulären Endpunkte wurden durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee adjudiziert. In der Primäranalyse wurde die Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis unter Semaglutid oral mit der Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis unter Placebo verglichen.

Patientenpopulation

3.183 Patienten wurden randomisiert. Die Patienten waren mehrheitlich ≥ 50 Jahre alt und wiesen eine klinisch bestätigte kardiovaskuläre Erkrankung auf (s. u.). Bei einem geringeren Anteil handelte es sich um Patienten im Alter von ≥ 60 Jahren und subklinische kardiovaskuläre Risikofaktoren auf ($< 20\%$ der Studienpopulation). Klinisch bestätigte kardiovaskuläre Erkrankungen waren wie folgt definiert:

- Myokardinfarkt in der Vergangenheit,
- Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke in der Vergangenheit,
- koronare, Carotis- oder periphere arterielle Revaskularisierung in der Vergangenheit,
- $> 50\%$ Stenose auf Angiografie oder bei Bildgebung der koronaren Arterie, der Carotis oder der Arterie der unteren Extremitäten,
- symptomatische koronare Herzerkrankung, dokumentiert durch z. B. positiven Belastungstest oder jegliche kardiale Bildgebung oder instabile Angina pectoris mit EKG-Veränderungen,
- asymptotische kardiale Ischämie, dokumentiert durch radiologische Bildgebung, oder Belastungstest, oder Stress-Echokardiogramm,
- chronische Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II – III,
- moderate Einschränkung der Nierenfunktion, dokumentiert (bei Screening) als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von 30–59 mL/min/1,73 m².

Subklinische Risikofaktoren waren wie folgt definiert:

- Mikroalbuminurie oder Proteinurie
- Bluthochdruck und Hypertrophie des linken Ventrikels laut EKG oder Bildgebung
- Linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion laut Bildgebung
- Knöchel-Arm-Index < 0.9

Die demografischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Studienpopulation waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-12 bis Tabelle 4-20).

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag in beiden Behandlungsarmen bei 66 Jahren. Der Großteil der Patienten war zwischen 50–74 Jahre alt. Ein größerer Anteil der Patienten war mit 68,1 (Semaglutid oral) bzw. 68,6 % (Placebo) männlich. Auch die Abstammung der Studienteilnehmer war unter den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die meisten Patienten waren mit 72,2/72,4 % kaukasisch, gefolgt von 20,4/19,2 % Patienten asiatischer Herkunft und 5,6/6,5 % afroamerikanischer Herkunft. Die Verteilung der Patienten pro Region war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Patienten der Semaglutid- und Placebo-Behandlungsgruppe wiesen ein mittleres Gewicht von 91,0/90,8 kg auf. Die Patienten waren sowohl in der Semaglutid-Behandlungsgruppe, als auch in der Placebo-Behandlungsgruppe adipös mit einem durchschnittlichen BMI von 32,3 kg/m². Ca. 59 % jeder Behandlungsgruppe hatten einen BMI \geq 30 kg/m².

Die mittlere glomeruläre Filtrationsrate lag bei 74 mL/min/1,73 m² für Semaglutid- und Placebo-Patienten. Der Großteil der Patienten wies eine milde bis moderate Nierenfunktionsstörung auf und ca. 1 % der Patienten eine schwere Nierenfunktionsstörung. Die meisten Patienten zeigten mit 84,9/84,5 % zu Baseline bereits eine klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und zeigten einen systolischen zu diastolischem Blutdruck von 135 zu 76 mmHg bzw. 136 zu 76 mmHg. Die mittleren LDL-C und HDL-C-Werte lagen bei 1,99/2,04 mmol/L (77/79 mg/dL) und 1,05/1,04 mmol/L (41/40 mg/dL). Die meisten Studienteilnehmer waren zu Studienbeginn keine Raucher.

Die Patienten waren mit ihrer bestehenden antidiabetischen Medikation unzureichend glykämisch eingestellt. Der HbA_{1c}-Mittelwert lag bei 8,2 %, wobei 60 % der Patienten der Semaglutid-Behandlungsgruppe und 59,2 % der Placebo-Behandlungsgruppe einen HbA_{1c}-Wert > 7,5 % aufwiesen. Der Nüchternplasmaglucosewert war mit 8,60/8,73 mmol/L (155,0/157,3 mg/dL) deutlich erhöht. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei 14,7/15,1 Jahren. Zu Studienbeginn hatten 28,5/27,9 % der Patienten eine Retinopathie, 37,3/35,4 % eine Neuropathie und 33,9/34,2 % eine Nephropathie in der Vorgeschichte.

Auch die antidiabetische Begleitmedikation war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Zu Baseline wurden bereits 60,8/60,4 % der Patienten mit Insulin, 32,5/32,0 % mit Sulfonylharnstoff und 76,7/78,0 % mit Biguaniden behandelt. Mit SGLT-2 Inhibitoren wurden 10,4/8,8 % der Patienten behandelt. Der Anteil der Patienten, die mit DPP-4 Inhibitoren, α -Glucosidase Inhibitoren und Glitazonen behandelt wurde, lag für beide Behandlungsgruppen jeweils unter 5 %.

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer wurde bereits zu Studienbeginn mit kardiovaskulärer Medikation behandelt. 94,0%/93,8 der Patienten wurden zu Studienbeginn mit Antihypertensiva, 84,0/86,4 % mit Lipidsenkern, 78,4/80,3 % mit antithrombotischen Medikamenten und 39,0/40,2 % mit Diuretika behandelt. Der mittlere Blutdruck der Patienten (systolisch 136 mmHg zu diastolisch 76 mmHg) lag unter dem Zielwert von 140 zu 80 mmHg für hypertensive T2DM-Patienten, den die Nationalen Versorgungsleitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes und zu Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter nennen [16, 67]. Der mittlere LDL-C-Wert der Patienten lag mit 2 mmol/L ebenfalls unterhalb des Zielwerts von 2,6 mmol/L, den die Nationalen Versorgungsleitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes und zu Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter im Rahmen einer zielwertbasierten lipidsenkenden Behandlung nennen [16, 67]. Damit fallen die Patienten in das Anwendungsgebiet von Semaglutid oral in Kombination mit SoC.

Zulassungskonformität der Studienpopulation bezüglich der Notwendigkeit der Therapieintensivierung

Bei der Studienpopulation von PIONEER 6 handelt es sich mehrheitlich um Patienten ≥ 50 Jahre mit langjähriger Diabetes-Erkrankung (im Mittel über 10 Jahre) und klinisch bestätigter kardiovaskulärer Krankheit. Gemäß der NVL liegt der Zielkorridor des HbA_{1c}-Wertes für T2DM-Patienten bei 6,5 % bis 7,5 % [16]. Die deutsche NVL weist darauf hin, dass Komorbiditäten des Patienten bei der Abwägung des anzustrebenden HbA_{1c}-Wertes zu berücksichtigen sind, d. h. die Blutzuckerwerte dieser Patienten sind individuell einzustellen anstatt sich strikt an den verallgemeinerten Zielkorridor der NVL zu halten. Darüber hinaus sollte laut NVL bei der Wahl des individuellen HbA_{1c}-Therapieziels das Risiko für Hypoglykämien berücksichtigt werden. GLP-1-Analoga, zu denen Semaglutid oral zählt, bergen beispielsweise kein intrinsisches Hypoglykämierisiko, da sie abhängig vom Plasmaglucoosespiegel wirken. Auch unter Berücksichtigung der vorhandenen Komorbiditäten lag der mittlere Baseline-HbA_{1c}-Wert der Studienpopulation von PIONEER 6 mit 8,2 % deutlich über diesem Bereich. So lag der HbA_{1c}-Wert bei 59,9 % der Studienpopulation bei über 7,5 %, was eine nötige Therapieintensivierung deutlich macht. Bei der Patientenpopulation von PIONEER 6 ist außerdem zu beachten, dass es sich um Patienten mit kardiovaskulärem Risiko oder bereits mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung handelt.

Auch aus der antidiabetischen Vorbehandlung der Studienpopulation lässt sich die Notwendigkeit einer Therapieintensivierung für die Patienten ableiten. Der Anteil der antidiabetisch unbehandelten Patienten betrug lediglich $< 1,6$ %, d. h. nahezu alle Patienten wurden zu Studienbeginn bereits antidiabetisch behandelt. 60,6 % der Patienten wurden dabei mit Insulin behandelt. Insgesamt wies die in PIONEER 6 eingeschlossene Patientenpopulation eine lange Krankheitsdauer, hohe HbA_{1c}-Werte, einen hohen BMI und hohes kardiovaskuläres Risiko auf. Dies untermauert die Notwendigkeit einer Therapieintensivierung.

Vergleichbarkeit der Therapieregime

Um eine angemessene glykämische Kontrolle dauerhaft zu gewährleisten (Treat-to-target-Prinzip auf Basis der Standards der Behandlung von T2DM [100] bzw. lokaler klinischer Praxis), durfte die bestehende Therapie individuell je nach den Bedürfnissen der Hochrisikopatienten angepasst werden sowie auch weitere glucosesenkende Arzneimittel nach Ermessen des behandelnden Arztes der Therapie hinzugefügt werden. Hierbei wurden die Prüfarzte mittels an lokale Empfehlungen angepasste Newsletter an die anzustrebenden Therapie-Zielwerte erinnert und dazu ermutigt, weitere glucosesenkende Arzneimittel bei Bedarf hinzuzufügen. Die Gabe von GLP-1 Rezeptoragonisten (GLP-1 RA), DPP-4 Inhibitoren oder Pramlintid war dabei allerdings nicht erlaubt, da diese den Inkretin-Signalweg beeinflussen. Anpassungen des SoC waren grundsätzlich über den gesamten Studienverlauf hinweg erlaubt.

Laut Studienprotokoll war die folgende Umsetzung der einzelnen Therapieregime vorgegeben:

Standard of Care (SoC) (alle Studienarme)

- Die Behandlung gemäß SoC durfte individuell nach Ermessen des Prüfarztes angepasst werden.
- Bei Patienten, die bei Baseline Insulin oder einen Sulfonylharnstoff erhielten, wurde empfohlen die Dosis der Medikation bei Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation zu reduzieren (z. B. 10 – 20 % Reduktion der Dosis zu Baseline). Durch die Dosisenkung sollte das Risiko von Hypoglykämien reduziert werden.

Semaglutid-Erhaltungsdosis

- Bei unzureichender Verträglichkeit konnte die Semaglutid-Erhaltungsdosis von 14 mg reduziert oder die Dosisescalationsphase verlängert werden.

Weitere glucosesenkende Arzneimittel

- Waren laut Studienprotokoll erlaubt. Ausnahmen bildeten Medikamente die den Inkretin-Signalweg beeinflussen (weitere GLP-1 RA, Pramlintid oder DPP-4 Inhibitoren).

Behandlung der Komorbiditäten

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

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

Die Optimierung des SoC während der Studie umfasste in allen Studienarmen sowohl die Dosisanpassung bestehender Medikation, als auch das Hinzufügen zusätzlicher Arzneimittel zur bestehenden Therapie nach Ermessen des Prüfarztes. Tabelle 4-19 zeigt die während der Studie begonnene Begleitmedikation. Der obere Teil der Tabelle beschreibt die zusätzliche Begleitmedikation, die entweder länger als 21 Tage beibehalten wurde oder einer Erhöhung der Dosis um 20 % entsprach, während der untere Teil die begonnene Begleitmedikation unabhängig von Dauer und Dosis beschreibt. Im Folgenden wird nur auf die zusätzliche Begleitmedikation eingegangen, die > 21 Tage beibehalten wurde oder einer Dosis-Erhöhung um > 20 % entsprach. Gemäß dieser Auswertung war der Anteil der Patienten, die während der Studie zusätzliches Insulin erhielten, unter Placebo etwa doppelt so hoch wie unter Semaglutid oral (11,2 %/23,6 %) (Tabelle 4-19). Sowohl die kurzwirksamen Insuline (4,3 %/9,6 %) also auch die langwirksamen Insuline (5,3 %/11,9 %) wurden im Placebo-Arm doppelt so häufig für einen Zeitraum > 21 Tage eingesetzt wie unter Semaglutid oral. Auch der Anteil der Patienten, die während der Studie zusätzliche OADs erhielten, war unter Placebo etwa doppelt so hoch wie unter Semaglutid oral (Tabelle 4-17). Im Mittel wurde über den Studienverlauf hinweg in allen Studienarmen eine Reduktion des HbA_{1c}-Wertes erzielt, was darauf hindeutet, dass sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe eine Therapieintensivierung stattfand. Der Anteil der Patienten, die während der Studie zusätzliche kardiovaskuläre Begleitmedikation erhielten, war im Semaglutid-Arm vergleichbar mit der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-20).

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

Tabelle 4-19: Während der Studie begonnene Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Antidiabetische Begleitmedikation (PIONEER 6)

Studie Gruppe	PIONEER 6	
	Semaglutid oral	Placebo
N	1.591	1.592
Zusätzliche Begleitmedikation, die > 21 Tage eingenommen wurde bzw. einer Dosis-Erhöhung um > 20 % entsprach		
Insulin n (%) ¹	178 (11,2)	376 (23,6)
Langwirksame Insuline (A10AE) n (%)	85 (5,3)	190 (11,9)
Schnellwirksame Insuline (A10AB) n (%)	69 (4,3)	153 (9,6)
Intermediär- oder langwirksame Insuline kombiniert mit schnellwirksamen Insulinen (A10AD) n (%)	33 (2,1)	61 (3,8)
Intermediärwirksame Insuline A10AC n (%)	20 (1,3)	49 (3,1)
Biguanide n (%)	71 (4,5)	123 (7,7)
Sulfonylharnstoff n (%)	56 (3,5)	124 (7,8)
SGLT-2 Inhibitoren n (%)	50 (3,1)	111 (7,0)
Glitazone n (%)	8 (0,5)	11 (0,7)
Alpha-Glucosidase Inhibitoren n (%)	8 (0,5)	24 (1,5)

Studie Gruppe	PIONEER 6	
	Semaglutid oral	Placebo
N	1.591	1.592
DPP-4 Inhibitoren n (%)	8 (0,5)	11 (0,7)
GLP-1 Analoga n (%)	2 (0,1)	6 (0,4)
Andere n (%)	8 (0,5)	7 (0,4)
Zusätzliche Begleitmedikation unabhängig von Dauer und Dosis		
Insulin n (%)	730 (45,9)	773 (48,6)
Biguanide n (%)	230 (14,5)	246 (15,5)
Sulfonylharnstoff n (%)	225 (14,1)	231 (14,5)
SGLT-2 Inhibitoren n (%)	71 (4,5)	133 (8,4)
Glitazone n (%)	15 (0,9)	31 (1,9)
Alpha-Glucosidase Inhibitoren n (%)	17 (1,1)	30 (1,9)
DPP-4 Inhibitoren n (%)	9 (0,6)	15 (0,9)
GLP-1 Analoga n (%)	3 (0,2)	8 (0,5)
Andere n (%)	16 (1,0)	10 (0,6)
1: dieser Wert wurde der Originalpublikation der PIONEER 6 Studie entnommen [83]		

Tabelle 4-20: Während der Studie begonnene Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Kardiovaskuläre Begleitmedikation (PIONEER 6)

Studie Gruppe	PIONEER 6	
	Semaglutid oral	Placebo
N	1591	1592
Begleitmedikation, die > 21 Tage genommen wurde bzw. einer > 20 % Erhöhung der Dosis entspricht		
Antihypertensiva n (%)	303 (19,0)	343 (21,5)
Diuretika n (%)	113 (7,1)	156 (9,8)
Lipidsenker n (%)	144 (9,1)	143 (9,0)
Antithrombotische Medikamente n (%)	78 (4,9)	79 (5,0)
Begleitmedikation unabhängig von Dauer und Dosis		
Antihypertensiva n (%)	440 (27,7)	476 (29,9)
Diuretika n (%)	170 (10,7)	209 (13,1)
Lipidsenker n (%)	255 (16,0)	256 (16,1)
Antithrombotische Medikamente n (%)	199 (12,5)	180 (11,3)

Adjudizierung

Für die Beurteilung unerwünschter Ereignisse mittels prädefinierter diagnostischer Kriterien wurde ein externes Adjudizierungscommittee (*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 4-5).

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 Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris), zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA)), Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, akute Pankreatitis, bösartige Schilddrüsenneoplasien oder C-Zell-Hyperplasien, maligne Neoplasien, akute Nierenschädigungen und Laktatacidose.

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 Hinweise 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.

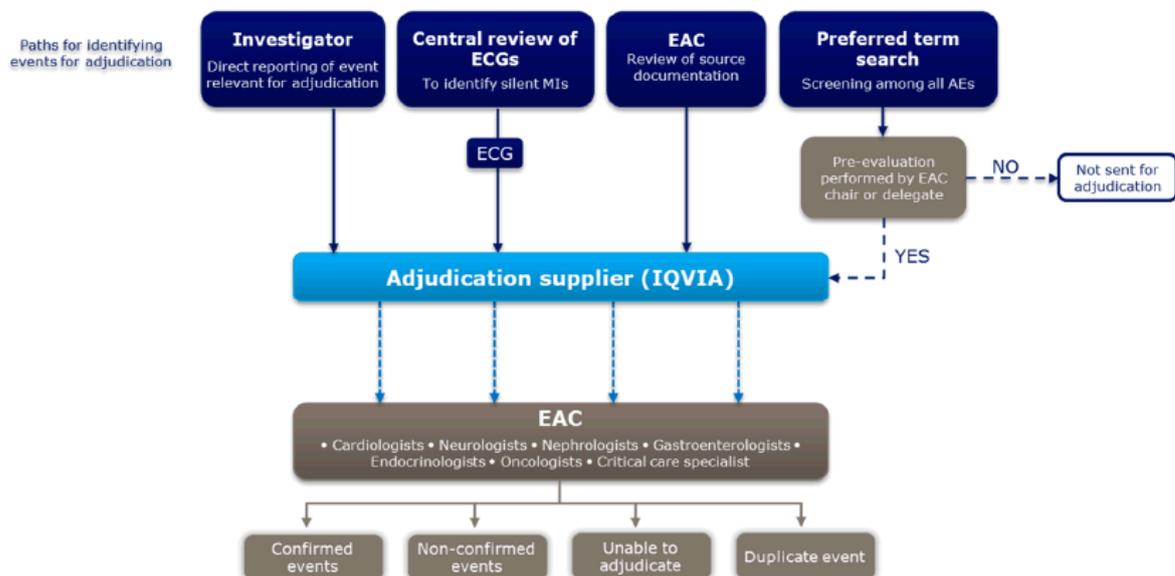


Abbildung 4-5: Pfade für ausgewählte medizinische Ereignisse von besonderem Interesse für die Adjudizierung

4.3.1.2.1.2 SUSTAIN 6

Studiendesign

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

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

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

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

Adjudizierung

Für die Beurteilung unerwünschter Ereignisse mittels prädefinierter diagnostischer Kriterien wurde ein externes Adjudizierungscommittee (*Event Adjudication Committee*, EAC) eingesetzt (Abbildung 4-6). Das Ziel der Adjudizierung war die einheitliche Bewertung durch unabhängige, externe medizinische Experten.

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

Die EAC-Mitglieder wurden vom Vorsitzenden des EAC 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 schriftlicher Richtlinien, die in einer EAC Charter festgehalten waren. Das EAC hatte keine Befugnis, die Durchführung der Studie, das Protokoll oder die Amendments zu beeinflussen. Der Adjudizierungsprozess wurde durch eine externe, unabhängige Firma (*Quintiles Limited*) koordiniert, welche die relevanten Informationen von den externen 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 oder Laborergebnisse, durch das Durchsuchen unerwünschter Ereignisse oder direkt durch das EAC während der Adjudizierung identifiziert. Sie wurden mittels prädefinierter diagnostischer Kriterien in Übereinstimmung mit den *FDA Draft Definitions for Testing November 9, 2012 - „Standardized Definitions for Cardiovascular and Stroke End Point Events in Clinical Trials“* (aktuelle Version [101]), wie in der EAC-Charter beschrieben, bewertet und entsprechend dieser Kriterien als „bestätigt“ oder nicht „bestätigt“ kategorisiert. Das EAC war außerdem dazu angehalten, den durch den Prüfarzt berichteten Zeitpunkt des Eintretens des Ereignisses zu bestätigen. Wenn der durch das EAC berichtete und der durch den Prüfarzt berichtete Zeitpunkt abweichen, basieren Ergebnisse für adjudizierte Ereignisse auf dem durch das EAC berichteten Zeitpunkt. Die Adjudizierung unerwünschter Ereignisse bei Screening-Versagern sollte nicht erfolgen. Ein UE eines Screening-Versagers wurde fälschlicherweise adjudiziert. Dieses Ereignis wurde nicht in die Datensätze eingeschlossen.

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

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

- Eine Gruppe externer EKG-Auswerter (Quintiles Cardiac Safety Services) evaluierte alle geplanten EKGs bezüglich Hinweise auf neue oder stille Myokardinfarkte, verglichen mit dem vorherigen EKG. Wenn der zentrale EKG-Auswerter Anzeichen eines neuen Myokardinfarktes (Vorhandensein einer neuen Q-Welle, die elektrokardiographische Kriterien eines vorangegangenen Myokardinfarkts erfüllte), wurden diese Fälle im Web-Portal der Firma Quintiles identifiziert und zusammen mit den relevanten Unterlagen zur Adjudizierung an das EAC weitergeleitet. Den Ereignissen wurde eine spezifische Nummer, beginnend mit 901 zugeordnet, um die spätere Identifizierung sicherzustellen (9xx, wobei x für fortlaufende Ziffern steht, je nachdem wie viele zusätzliche Ereignisse bei dem jeweiligen Patienten identifiziert wurden). Stille (nicht von Studienzentren berichtete) Myokardinfarkte wurden direkt an das gesamte Komitee übermittelt und von drei Kardiologen, einschließlich dem EAC-Vorsitzenden bewertet, um eine Konsensentscheidung zu erzielen.
- Im Zentrallabor ermittelte Werte, die außerhalb der Reichweite lagen (Meldungen basierend auf prädefinierten Algorithmen für Serumkreatinin, und Kreatinin-Clearance per MDRD oder Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin). Diese wurden zur Bestätigung von Nephropathien ohne weitere Unterlagen an das EAC übermittelt. Dem Ereignis wurde eine spezifische Nummer beginnend mit 7001 zugeordnet (7xx, wobei x für fortlaufende Ziffern steht, je nachdem wie viele Ereignisse bei einem Patienten identifiziert wurden).
- Ereignisse, die nicht von einem Prüfarzt als UE berichtet wurden, sondern vom EAC während der Bewertung von Daten für ein anderes zur Adjudizierung übermitteltes Ereignis identifiziert wurden. Die Novo Nordisk *Event Adjudication Group* (NN EAG) benachrichtigte den Prüfarzt über das Ergebnis und er oder sie entschied, ob das identifizierte Ereignis als neues Ereignis berichtet wurde oder nicht. Falls der Prüfarzt entschied, das Ereignis nicht als UE zu berichten, wurde es an das EAC weitergeleitet und bekam zur späteren Identifizierung eine spezifische Nummer, beginnend mit 801 zugeordnet (8xx, wobei x für fortlaufende Ziffern steht, je nachdem wie viele Ereignisse bei einem Patienten identifiziert wurden).

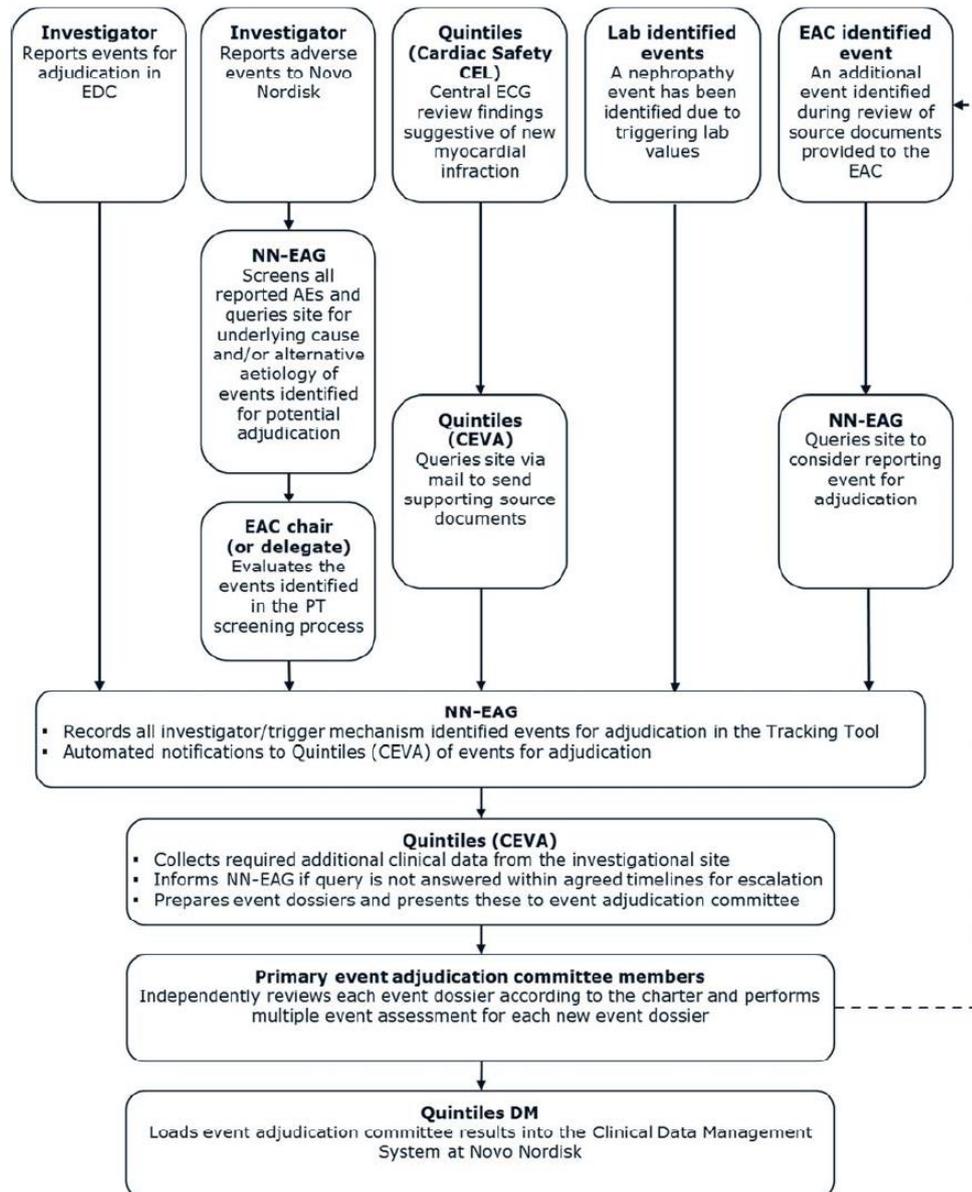


Abbildung 4-6: Pfade für ausgewählte medizinische Ereignisse von besonderem Interesse für die Adjuzierung (SUSTAIN 6)

Patientenpopulation

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

- Myokardinfarkt in der Vergangenheit,
- Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke in der Vergangenheit,

- koronare, Carotis- oder periphere arterielle Revaskularisierung in der Vergangenheit,
- 50 % Stenose auf Angiografie oder bei Bildgebung der koronaren Arterie, der Carotis oder der Arterie der unteren Extremitäten,
- symptomatische koronare Herzerkrankung, dokumentiert durch z. B. positiven Belastungstest oder jegliche kardiale Bildgebung oder instabile Angina pectoris mit EKG-Veränderungen,
- asymptomatische kardiale Ischämie, dokumentiert durch radiologische Bildgebung, oder Belastungstest, oder Stress-Echokardiogramm,
- chronisches Herzversagen NYHA-Klasse II – III oder
- chronische Einschränkung der Nierenfunktion, dokumentiert (bei Screening) als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 60 mL/min/1,73 m² per MDRD.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Studienpopulation waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-13 bis Tabelle 4-18).

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

Patienten der Semaglutid- und Placebo-Behandlungsgruppe wiesen ein mittleres Gewicht von 92,3/91,9 kg, eine mittlere Größe von 1,68/1,67 m und einen mittleren Taillenumfang von 110,1/110,3 cm. Die Patienten waren sowohl in der Semaglutid-Behandlungsgruppe, als auch in der Placebo-Behandlungsgruppe adipös mit einem durchschnittlichen BMI von 32,8 kg/m². Mehr als 62 % jeder Behandlungsgruppe hatte einen BMI \geq 30 kg/m².

Die mittlere glomeruläre Filtrationsrate lag bei 75,9/76,4 mL/min/1,73 m² für Semaglutid- und Placebo-Patienten. Der Großteil der Patienten wiesen eine milde bis moderate Nierenfunktionsstörung auf und ca. 3 % der Patienten eine schwere Nierenfunktionsstörung. Die meisten Patienten zeigten mit 82,1/83,8 % zu Baseline bereits eine klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und zeigten einen systolischen Blutdruck zu diastolischen Blutdruck von 136,0 zu 76,99 mmHg und 135,3 zu 77,1 mmHg. Die mittleren LDL-C und HDL-C-Werte lagen bei 89,7/90,1 mg/dL und 45,5/45,2 mg/dL. Die meisten Studienteilnehmer waren zu Studienbeginn keine Raucher.

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

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

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

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

Interventionen

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

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

Gepoolte Analyse der beiden Interventionsarme sowie der beiden Kontrollarme

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

Um auszuschließen, dass dennoch ein Dosiseffekt der Behandlung vorliegt, wurde dieser potenzielle Effektmofikator in einer Subgruppenanalyse untersucht. Die Tests auf Interaktion hinsichtlich der beiden Dosierungen (jeweils vs. Placebo in der jeweiligen Dosierung) pro patientenrelevanter Endpunkt sind in Abschnitt 4.3.1.3.3 dargestellt. Es wurde nur bei vereinzelt Endpunkten ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) ermittelt und deren Aussagekraft ist aufgrund des multiplen Testens und der fehlenden Konsistenz über die Endpunkte stark eingeschränkt. Insgesamt gibt es keine validen Hinweise auf einen Dosiseffekt auf die patientenrelevanten Endpunkte und daher keine Notwendigkeit einer Analyse pro Dosisvergleich. Im Dossier zur Nutzenbewertung von Semaglutid s.c. (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404) wurde bereits die gepoolte Analyse der beiden Behandlungsarme (0,5 mg und 1,0 mg Semaglutid s.c.) gegenüber Placebo dargestellt [11]. Auf eine erneute Darstellung wird daher im vorliegenden Dossier verzichtet. Die Ergebnisse der gepoolten Analysen wurden vom G-BA für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [2]. Dieses Vorgehen ist übertragbar auf die vorliegende Situation.

Zulassungskonformität der Studienpopulation bezüglich der Notwendigkeit der Therapieintensivierung

Bei der Studienpopulation von SUSTAIN 6 handelt es sich mehrheitlich um Patienten ≥ 50 Jahre mit langjähriger Erkrankung (im Mittel über 10 Jahre) und klinisch bestätigter kardiovaskulärer Krankheit, die eine antidiabetische Behandlung bzw. deren Intensivierung benötigten ($\text{HbA}_{1c} \geq 7\%$) und entweder:

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

Gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) liegt der Zielkorridor des HbA_{1c} -Wertes für T2DM-Patienten bei 6,5 % bis 7,5 % [16]. Der mittlere Baseline- HbA_{1c} -Wert der Studienpopulation von SUSTAIN 6 lag mit 8,7 % deutlich über diesem Bereich. So lag der HbA_{1c} -Wert bei 62,9 % der Studienpopulation bei über 8 % und bei nur 23,0 % der Studienpopulation unter 7,5 %, was eine nötige Therapieintensivierung deutlich macht. Bei der Patientenpopulation von SUSTAIN 6 ist außerdem zu beachten, dass es sich um Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko oder bereits mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung handelt. Die deutsche NVL weist explizit darauf hin, dass Komorbiditäten des Patienten bei der Abwägung des anzustrebenden HbA_{1c} -Wertes zu berücksichtigen sind, d. h. die Blutzuckerwerte dieser Patienten sind individuell einzustellen anstatt sich strikt an den verallgemeinerten Zielkorridor der NVL zu halten. Darüber hinaus sollte laut NVL bei der Wahl des individuellen HbA_{1c} -Therapieziels das Risiko für Hypoglykämien berücksichtigt werden. GLP-1-Analoga, zu denen Semaglutid zählt, bergen beispielsweise kein intrinsisches Hypoglykämierisiko, da sie abhängig vom Plasmaglukosespiegel wirken.

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

Vergleichbarkeit der Therapieregime

Um eine angemessene glykämische Kontrolle dauerhaft zu gewährleisten (*Treat-to-target*-Prinzip auf Basis der Standards der Behandlung von T2DM [100] bzw. lokaler klinischer Praxis), durfte die bestehende Therapie individuell je nach den Bedürfnissen der Hochrisikopatienten angepasst werden sowie auch weitere glukosesenkende Arzneimittel nach Ermessen des behandelnden Arztes der Therapie hinzugefügt werden. Hierbei wurden die Prüfarzte mittels an lokale Empfehlungen angepasste Newsletter an die anzustrebenden Therapie-Zielwerte erinnert und dazu ermutigt, weitere glukosesenkende Arzneimittel bei Bedarf hinzuzufügen. Die Gabe von GLP-1 Rezeptoragonisten (GLP-1 RA), DPP-4 Inhibitoren oder Pramlintid war dabei allerdings nicht erlaubt, da diese den Inkretin-Signalweg beeinflussen. Anpassungen des SoC waren grundsätzlich über den gesamten Studienverlauf hinweg erlaubt. Eine Einschränkung lag für Patienten vor, die schon zum Zeitpunkt der Randomisierung mit Insulin behandelt wurden. So durfte deren Insulindosis zwar bei Notwendigkeit (z. B. bei einem hohen Risiko für Hypoglykämien) angepasst werden, eine Erhöhung der Insulindosis sollte aber außer zur Behandlung schwerer Hyperglykämien oder zur Vorbeugung akuter diabetischer Komplikationen grundsätzlich in den ersten 12 Wochen nach Randomisierung vermieden werden (Zeitraum bis zum Vorliegen einer konstanten Semaglutid-Dosis). Die Gabe einer Notfallmedikation war ohne weitere Vorgaben jederzeit für alle Patienten erlaubt.

Laut Studienprotokoll war die folgende Umsetzung der einzelnen Therapieregime vorgegeben:

Standard of Care (SoC) (alle Studienarme)

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

Semaglutid-Erhaltungsdosis

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

Weitere Glucosesenkende Arzneimittel

- Waren laut Studienprotokoll erlaubt.

Behandlung der Komorbiditäten

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

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

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

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

Tabelle 4-21: Während der Studie begonnene Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Antidiabetische Begleitmedikation (SUSTAIN 6)

Studie	SUSTAIN 6	
	Semaglutid s.c.	Placebo
Gruppe		
N	1.648	1.649
Antidiabetische Begleitmedikation¹		
Jegliche antidiabetische Medikation n (%)	332 (20,1)	670 (40,6)
<u>Insulin</u>	155 (9,4)	395 (24,0)
Basalinsulin n (%)	51 (3,1)	191 (11,6)
Basal- + Bolusinsulin n (%)	110 (6,7)	241 (14,6)
Bolusinsulin n (%)	7 (0,4)	8 (0,5)
<u>Nicht Insulin</u>	215 (13,0)	396 (24,0)
Alpha-Glukosidase Inhibitoren n (%)	5 (0,3)	19 (1,2)
Biguanide n (%)	51 (3,1)	75 (4,5)
Blutzuckersenkende Kombinationstherapie n (%)	4 (0,2)	6 (0,4)
DPP4 Inhibitoren n (%)	36 (2,2)	53 (3,2)

Studie	SUSTAIN 6	
	Semaglutid s.c.	Placebo
Gruppe		
N	1.648	1.649
GLP-1 Rezeptoragonisten n (%)	23 (1,4)	16 (1,0)
Meglitinide n (%)	11 (0,7)	27 (1,6)
SGLT-2 Inhibitoren n (%)	44 (2,7)	93 (5,6)
Sulfonylharnstoffe n (%)	61 (3,7)	127 (7,7)
Thiazolidindione n (%)	14 (0,8)	58 (3,5)

1: Das Hinzufügen antidiabetischer Begleitmedikation war definiert als die Behandlung mit einem glukosesenkenden Arzneimittel, das zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht verwendet wurde, über einen Zeitraum von mehr als 3 aufeinanderfolgenden Wochen.

Tabelle 4-22: Während der Studie begonnene Begleitmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Kardiovaskuläre Begleitmedikation (SUSTAIN 6)

Studie	SUSTAIN 6	
	Semaglutid s.c.	Placebo s.c.
Gruppe		
N	1.648	1.649
Kardiovaskuläre Begleitmedikation¹		
Jegliche kardiovaskuläre Medikation n (%)	596 (36,2)	718 (43,5)
Blutdrucksenker n (%)	319 (19,4)	400 (24,3)
Diuretika n (%)	190 (11,5)	280 (17,0)
Lipidsenker n (%)	154 (9,3)	205 (12,4)
Antithrombotische Medikamente n (%)	226 (13,7)	255 (15,5)

1: Das Hinzufügen kardiovaskulärer Begleitmedikation war definiert als die Behandlung mit jeglichem kardiovaskulären Arzneimittel, das zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht verwendet wurde, während der Studie.

4.3.1.2.1.3 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

Vergleich PIONEER 6 und Qualitätsbericht DMP Nordrhein 2016

Gemäß Qualitätsbericht DMP Nordrhein 2016 ist die Geschlechterverteilung mit 49,0 % weiblichen und 51,0 % männlichen T2DM-Patienten ausgeglichen [102]. Das durchschnittliche Alter liegt bei $68,4 \pm 12,4$ 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, wobei nur eine diabetische Folgekomplikation lediglich bei 22,5 % der Patienten vorliegt. Schwerwiegende diabetische Folgeschädigungen, wie Amputationen, Dialysepflicht oder Erblindung, sind bei weniger als einem von hundert Patienten dokumentiert [102].

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 [102].

Im Vergleich der Studienpopulation von PIONEER 6 mit den Daten aus dem Qualitätsbericht DMP Nordrhein zeigt sich zudem eine weitgehende Vergleichbarkeit der jeweils betrachteten Patientenpopulationen hinsichtlich Alter, BMI und Raucherstatus. In die Studie wurde hingegen ein größerer Anteil männlicher Patienten (68,1 %) eingeschlossen, während die Geschlechterverteilung im DMP ausgewogen ist (51 % männlich). Laut Qualitätsbericht liegt der Anteil der Patienten mit diabetischen Folgekomplikationen bei ca. 1/3. Dies wird durch den Anteil der Patienten der PIONEER 6 Studie mit mikrovaskulären Komplikationen (Neuropathie: 36,3 %; Nephropathie: 34,1 %; Retinopathie: 28,2%) widergespiegelt. Der Anteil der Patienten mit kardiovaskulären Begleit- oder Folgeerkrankungen ist erwartungsgemäß höher, da die Anteile innerhalb der Studienpopulation durch die Einschlusskriterien des Studienprogramms gesteuert wurden.

Innerhalb des DMP wurde für ausgewählte kardiovaskuläre Begleiterkrankungen die Verordnungshäufigkeiten weiterer Medikationen untersucht. Über 80 % der Patienten mit einem Myokardinfarkt erhalten Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) oder orale Antikoagulantien (OAK), Betablocker und Statine. Von den Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK), einer arteriellen Verschlusskrankheit oder einem Schlaganfall erhalten etwa jeweils drei Viertel TAH oder OAK. Mit etwa vergleichbarer Häufigkeit werden Betablocker bei Patienten mit einer KHK oder chronischer Herzinsuffizienz bzw. ACE-Hemmer oder Sartane bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz verordnet [102].

Vergleich SUSTAIN 6 und Qualitätsbericht DMP Nordrhein 2016

Gemäß Qualitätsbericht DMP Nordrhein 2016 ist die Geschlechterverteilung mit 49,0 % weiblichen Patienten und 51,0 % männlichen Patienten ausgeglichen [102]. Das durchschnittliche Alter liegt bei $68,4 \pm 12,4$ 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, wobei nur eine diabetische Folgekomplikation lediglich bei 22,5 % der Patienten vorliegt. Schwerwiegende diabetische Folgeschädigungen, wie Amputationen, Dialysepflicht oder Erblindung, sind bei weniger als einem von hundert Patienten dokumentiert [102].

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 [102].

Innerhalb des DMP wurde für ausgewählte kardiovaskuläre Begleiterkrankungen die Verordnungshäufigkeiten weiterer Medikationen untersucht. Über 80 % der Patienten mit einem Myokardinfarkt erhalten Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) oder orale Antikoagulantien (OAK), Betablocker und Statine. Von den Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK), einer arteriellen Verschlusskrankheit oder einem Schlaganfall erhalten etwa jeweils drei Viertel TAH oder OAK. Mit etwa vergleichbarer Häufigkeit werden Betablocker bei Patienten mit einer KHK oder chronischer Herzinsuffizienz bzw. ACE-Hemmer oder Sartane bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz verordnet [102].

Zusammenfassung

Von den insgesamt 3.183 randomisierten Studienteilnehmern der Studie PIONEER 6 (*Full Analysis Set* (FAS)) entfiel mit 2.039 (64,1 %) die Mehrheit auf europäische (Dänemark, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Rumänien, Spanien, UK) oder nordamerikanische Länder (Kanada, USA, Mexiko). Von den insgesamt 3.297 randomisierten Studienteilnehmern der Studie SUSTAIN 6 (*Full Analysis Set* (FAS)) entfiel mit 1.938 (58,8 %) die Mehrheit auf EU-Länder (Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Italien, Polen, Spanien, Großbritannien), Australien, Kanada und die USA. Es wird davon ausgegangen, dass der Versorgungsstandard in diesen Ländern prinzipiell vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext ist. Des Weiteren waren Studienzentren in Algerien, Argentinien, Brasilien, Malaysia, Südafrika, Taiwan, Thailand und der Türkei an der Durchführung von PIONEER 6 beteiligt. An der Durchführung der SUSTAIN 6 waren Studienzentren in Algerien, Argentinien, Brasilien, Israel, Malaysia, Mexiko, der Russischen Föderation, Taiwan, Thailand und der Türkei beteiligt. Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren wurden entsprechend des lokalen SoC behandelt. Um die angestrebte antidiabetische Kontrolle aufrecht zu erhalten, durften zusätzliche Antidiabetika zur bestehenden SoC-Therapie nach Ermessen des Prüfarztes hinzugefügt werden. Die Prüfarzte waren dabei angehalten, sich an aktuellen Zielwerten für die Behandlung von T2DM zu orientieren (bezüglich glykämischer Kontrolle, Blutdruck, Lipidprofil und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren).

Ferner setzt sich die Patientenpopulation aus Patienten mehrheitlich kaukasischer Herkunft zusammen (PIONEER 6 > 70 %; SUSTAIN 6 > 80 %). Das Alter lag bei über 65 Jahren und entspricht damit der zu erwartenden Hochrisikopopulation in Deutschland. Die Patienten wurden mehrheitlich mit Metformin und/oder Insulin behandelt, auch diese antidiabetische Therapie entspricht den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie [16]. Der trotz Medikation erhöhte HbA_{1c}-Wert ist insofern plausibel, dass für multimorbide, ältere Patienten individuelle HbA_{1c}-Zielwerte empfohlen werden, die unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen und Symptomatik bzw. Nebenwirkungen von dem generell empfohlenen Wert von $\leq 7,5$ % abweichen können. Die Therapie der Patienten mit Antihypertensiva sowie Lipidsenkern und ggf. antithrombotischer Therapie und Diuretika entspricht den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie [16].

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

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

Im Rahmen der IQWiG-Leitlinienrecherche für das DMP Diabetes Typ 2 [82] wird davon ausgegangen, dass Mitgliedsstaaten der *Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD)* vergleichbar und übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext sind:

„Es sollen Leitlinien recherchiert und ausgewählt werden, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Werden für Leitliniensynopsen neben nationalen auch internationale Leitlinien recherchiert, wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass Leitlinien aus Mitgliedsstaaten der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) von besonderer Relevanz sind. Die OECD umfasst derzeit 35 überwiegend europäische Länder (siehe Anhang A), die unter-einander zahlreiche Abstimmungen zu fast allen Politikbereichen vornehmen [15]. Neben einem im globalen Vergleich hohen Pro-Kopf-Einkommen verfügen diese Mitgliedsländer jeweils über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem. Seit 2003 wird eine gemeinsame Berichterstattung über ausgewählte Qualitätsindikatoren gesundheitlicher Versorgung inner-halb der OECD (Health Care Quality Indicators Project) angestrebt [16]. Für den Bericht werden daher Leitlinien aus Ländern dieser Organisation berücksichtigt.“

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

Für den potenziellen Effektmodifikator Region „OECD-Länder versus nicht OECD-Länder“ (im Folgenden: Region 2) zeigte sich über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg keine konsistenten Effektmodifikationen. Somit ergeben sich insgesamt keine Hinweise auf eine mangelnde Übertragbarkeit der Ergebnisse von PIONEER 6 bzw. SUSTAIN 6 auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Die Dosis von 14 mg Semaglutid oral ist eine in der Europäischen Union zugelassene Erhaltungsdosis [3]. Die Ergebnisse der Studie PIONEER 6 sind daher auch bezüglich der Semaglutid-Dosierungen auf den Versorgungsalltag übertragbar.

Sowohl bei 0,5 mg als auch bei 1,0 mg Semaglutid s.c. handelt es sich um in der Europäischen Union zugelassene Dosierungen [1]. Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 sind daher auch bezüglich der Semaglutid-Dosierungen auf den Versorgungsalltag übertragbar.

Unterschiede zwischen den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6

Im Rahmen dieses Dossiers wurde eine Meta-Analyse der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 durchgeführt, wie im Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben.

Die Studie SUSTAIN 6, die die subkutane Formulierung untersucht, war ereignisgesteuert, d. h. die maximale Studiendauer war abhängig von der Anzahl der während der Studie beobachteten MACE-Ereignisse. Die Studie sollte laut Protokoll beendet werden, wenn beide der folgenden Kriterien erfüllt waren:

- Mindestens 104 Wochen nach Randomisierung des letzten Patienten
- Anzahl der berichteten MACE-Ereignisse ≥ 122 (dies entspricht der Anzahl an Ereignissen, die in der Berechnung der Fallzahl angenommen wurde)

Dieses Design ermöglichte für einzelne Patienten theoretisch eine längere Beobachtungszeit als 104 Wochen. Da die tatsächliche Rate der auftretenden MACE-Ereignisse in dieser Studie jedoch höher war als im Protokoll angestrebt, wurde die Anzahl an 122 MACE-Ereignissen früher erreicht als erwartet. Daher wurde die Studie entsprechend der geplanten Mindeststudienlänge beendet, sodass die Dauer der randomisierten Behandlungsphase für alle Patienten bei 104 Wochen lag (+ 5 Wochen Follow-up).

Die Studie PIONEER 6 war demgegenüber ausschließlich ereignisgesteuert, d. h. die maximale Studiendauer war abhängig von der Anzahl der MACE-Ereignisse. Das einzige Kriterium für die Beendigung der Studie war hier:

- Anzahl der berichteten (und EAC-bestätigten) MACE-Ereignisse ≥ 122 (dies entspricht der Anzahl an Ereignissen, die in der Berechnung der Fallzahl angenommen wurde)

Sobald die festgelegte Anzahl von 122 MACE-Ereignissen erreicht war, wurde die randomisierte Behandlung aller noch in der Studie verbliebenen Patienten umgehend beendet. Daher war die mediane Behandlungsdauer der Patienten in der Studie PIONEER 6 mit 15,9 Monaten geringer als in der Studie SUSTAIN 6.

Die Ausschlusskriterien der beiden Studien sind hinreichend ähnlich bis auf eine Abweichung: Die Auswertung der Studie SUSTAIN 6 zeigte, dass Patienten, die bereits zu Studieneinschluss eine proliferative Retinopathie bzw. eine behandlungsbedürftige Makulopathie aufwiesen, vermehrt unerwünschte Ereignisse in diesem Bereich erlitten. In der Studie PIONEER 6 wurden Patienten, die 90 Tage vor Screening oder zwischen Screening und Randomisierung bezüglich des Vorliegens einer bestehenden Retino- oder Makulopathie einen positiven Befund (mittels Fundusfotografie oder Funduskopie) erhalten hatten, ausgeschlossen. Da darüber hinaus die Retinopathie-assoziierten Endpunkte in den beiden Studien unterschiedlich operationalisiert waren (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2.1), wird von der meta-analytischen Zusammenfassung des Endpunktes „Diabetische Retinopathien und Komplikationen“ abgesehen.

Insgesamt liegen hinsichtlich des Studiendesigns keine substantiellen Unterschiede zwischen den beiden identifizierten Studien vor. Die Studien sind zudem hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit für die Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse geeignet und weisen eine ausreichende medizinische und methodische Vergleichbarkeit auf (siehe Patientencharakteristika und Studienbeschreibungen in diesem Abschnitt sowie Operationalisierung der Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2.2).

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 4-23: 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 6	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SUSTAIN 6	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PIONEER 6

Die Randomisierungssequenz wurde in der Studie PIONEER 6 per Computerverfahren durch Novo Nordisk A/S generiert. Die Gruppenzuteilung fand verdeckt mittels Internet-basiertem IV/WRS-System (Interactive Voice-/Web Response-System) statt. Die Studie PIONEER 6 wurde doppelt verblindet durchgeführt, d. h. sowohl Patienten als auch behandelnde Personen und alle weiteren an der Studiendurchführung beteiligten Personen (inklusive Novo Nordisk A/S) waren verblindet. Semaglutid oral und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Semaglutid 3 mg, 7 mg und 14 mg und Placebo waren identisch in Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient nahm 1 x täglich oral eine der Dosiseskulation entsprechenden Menge Semaglutid oder die entsprechende Menge Placebo ein. Semaglutid oral Tabletten enthielten zusätzlich 300 mg SNAC. Ein externes Komitee (EAC, *Event Adjudication Committee*), bestehend aus externen medizinischen Experten, adjudizierte prädefinierte Ereignisse ebenfalls verblindet nach standardisierten Kriterien.

Verdachtsfälle unerwarteter schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUSARs, *Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions*) mussten zwar an die regulatorischen Institutionen, einschließlich der EMA, gemeldet werden; hiervon ausgenommen waren aber potentielle MACE-Ereignisse. Die Datenüberwachung fand durch ein externes, unabhängiges Komitee statt (*Data Monitoring Committee*, DMC).

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

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

SUSTAIN 6

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

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

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	PIONEER 6	SUSTAIN 6	Meta-Analyse
Nutzendimension			
Endpunkt			
<i>Mortalität</i>			
Gesamtmortalität ¹	ja	ja	ja
Kardiovaskuläre Mortalität ¹	ja	ja	ja
<i>Morbidität</i>			
MACE ¹ (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall)	ja	ja	ja

Studie	PIONEER 6	SUSTAIN 6	Meta-Analyse
Nutzendimension			
Endpunkt			
Nicht tödlicher Schlaganfall ¹	ja	ja	ja
Transitorische ischämische Attacke ¹	ja	ja	ja
Nicht tödlicher Myokardinfarkt ¹	ja	ja	ja
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris ¹	ja	ja	ja
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ¹	ja	ja	ja
Koronare Revaskularisierung ¹	nein ²	ja	nein ²
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie ¹	nein ²	ja	nein ²
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie ¹	nein ²	ja	nein ²
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	ja	ja	ja
Änderung des Körpergewichts	ja	ja	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36v2 (PCS und MCS)	nein ²	ja	nein ²
Sicherheit			
Gesamtrate UE	nein ²	ja	nein ²
Gesamtrate SUE	ja	ja	ja
Gesamtrate SUE ohne diabetische Folgekomplikationen	ja	ja	ja
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	ja	ja	ja
UE besonderen Interesses (UESI)			
Diabetische Retinopathie und Komplikationen	ja	nein ²	nein ²
Nicht schwere symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)	nein ²	ja	nein ²
Schwere Hypoglykämie	ja	ja	ja
Pankreatitis	ja	ja	ja
Neoplasie	ja	ja	ja
Akute Nierenschädigung ¹	nein ²	ja	nein ²
Reaktionen an der Injektionsstelle (PT)	nein ²	ja	nein ²
<p>1: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein unabhängiges Adjudizierungscommittee (<i>Event Adjudication Committee</i>, EAC). Aufgrund deren höherer Validität im Vergleich zu den nicht-adjudizierten Ergebnissen wird die Darstellung auf die adjudizierten Ergebnisse beschränkt.</p> <p>2: Endpunkte wurden entweder nur in einer Studie erhoben oder derart unterschiedlich operationalisiert, dass eine meta-analytische Zusammenfassung nicht möglich war.</p>			

Der Endpunkt „Koronare Revaskularisierung“ wurde in der Studie SUSTAIN 6 als prä-spezifizierter und adjudizierter Endpunkt erhoben, wohingegen er für die Studie PIONEER 6 nur im Rahmen der Erfassung der UE nach MedDRA erhoben wurde. Beim Endpunkt „Akute Nierenschädigung“ lag der umgekehrte Fall vor: in der Studie PIONEER 6 wurde er als EAC-bestätigt erhoben, wohingegen er in der Studie SUSTAIN 6 im Rahmen der Erfassung der UE nach MedDRA dokumentiert wurde. Daher konnte eine meta-analytische Zusammenfassung dieser Endpunkte nicht durchgeführt werden.

Der Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität „SF-36v2“ wurde in der Studie PIONEER 6 nicht erhoben. Daher konnte eine meta-analytische Zusammenfassung nicht durchgeführt werden.

Für die Endpunkte „Diabetische Retinopathien und Komplikationen“ und „Unerwünschte Ereignisse“ lag eine derart unterschiedliche Operationalisierung vor, dass eine Meta-Analyse nicht möglich war (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.2.2.1 und 4.3.1.3.1.2.1.1).

PIONEER 6

Analysepopulationen und Beobachtungszeiträume

Im Rahmen der Planung und Auswertung der vorliegenden Studie wurden verschiedene Beobachtungszeiträume sowie eine Analysepopulation (FAS) definiert, die im Folgenden näher beschrieben sind.

Full Analysis Set (FAS)

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

In-trial-Beobachtungszeitraum

Der *in-trial*-Beobachtungszeitraum umfasst alle Ereignisse oder Messwerte, die am oder nach dem Tag der Randomisierung bis einschließlich zur Follow-up-Visite 5 Wochen nach Behandlungsende (letzter Besuchszeitpunkt) eintraten, unabhängig davon, ob Patienten die randomisierte Behandlung vorzeitig beendeten. Für Patienten, die während der Studie verstarben, ist das Studienende definiert als das Todesdatum. Für Patienten, die nach Studienende verstarben ist das Studienende definiert als das Todesdatum, wenn die Todesursache mit einem während der Studie aufgetretenen MACE-Ereignis assoziiert war. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückzogen oder *Lost-to-follow-up* waren, ist das Studienende definiert als der letzte Kontakt des Patienten zum Studienzentrum (Visite oder telefonischer Kontakt).

On-treatment-Beobachtungszeitraum

Der *on-treatment*-Beobachtungszeitraum ist ein Teil des *in-trial*-Beobachtungszeitraums und umfasst alle Ereignisse oder Messwerte von der ersten Dosis bis zum und einschließlich des (i) letzten Tag unter Studienmedikation + 38 Tage oder (ii) zum Ende des *in-trial*-Beobachtungszeitraums. Dieser Beobachtungszeitraum wird im Rahmen des Dossiers nicht weiter berücksichtigt.

Im Dossier herangezogene Population

Für das Dossier werden für die PIONEER 6 die Ergebnisse der **FAS-Population** und deren Ereignisse während des **in-trial-Beobachtungszeitraums** herangezogen. Dies entspricht einer Auswertung nach dem ITT-Prinzip.

SUSTAIN 6***Patientenpopulationen und Beobachtungszeiträume***

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

Full Analysis Set (FAS)

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

Safety Analysis Set (SAS)

Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Behandlung erhalten haben (Semaglutid s.c. oder Placebo). Ausgewertet werden sie nach der Intervention, die sie für den Großteil der Behandlungsphase erhalten haben. Die Patienten werden somit nicht nach dem ITT-Prinzip, sondern nach ihrer Behandlung ausgewertet.

In-trial-Beobachtungszeitraum

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

On-treatment-Beobachtungszeitraum

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

Im Dossier herangezogene Population

Für das Dossier werden für die SUSTAIN 6 die Ergebnisse der **FAS-Population** und deren Ereignisse während des **in-trial-Beobachtungszeitraums** herangezogen. Dies entspricht einer Auswertung nach dem ITT-Prinzip.

4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind 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 Mortalität

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod (jeglicher Ursache). Todesfälle wurden durch das EAC¹ klassifiziert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulärer Tod (Definition s. Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2) • Nicht kardiovaskulärer Tod, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - Tod spezifischer Ursache, von der nicht angenommen wird, dass sie kardiovaskulärer Natur ist • Tod unbestimmter Ursache, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - Tod, der keiner der Kategorien kardiovaskulärer Tod oder nicht kardiovaskulärer Tod zugeordnet werden kann <p>Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ umfasst EAC-bestätigte Todesfälle jeglicher Ursache.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Todesfälle wurden während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum.</p>
SUSTAIN 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod (jeglicher Ursache). Todesfälle wurden durch das EAC klassifiziert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulärer Tod (Definition s. unten) • Nicht kardiovaskulärer Tod, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - Tod spezifischer Ursache, von der nicht angenommen wird, dass sie kardiovaskulärer Natur ist • Tod unbestimmter Ursache, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - Tod, der keiner der Kategorien kardiovaskulärer Tod oder nicht kardiovaskulärer Tod zugeordnet werden kann <p>Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ umfasst EAC-bestätigte Todesfälle jeglicher Ursache.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Todesfälle wurden während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum. Vergleich Semaglutid s.c. (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen).</p>
1: EAC: Event Adjudication Committee	

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

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

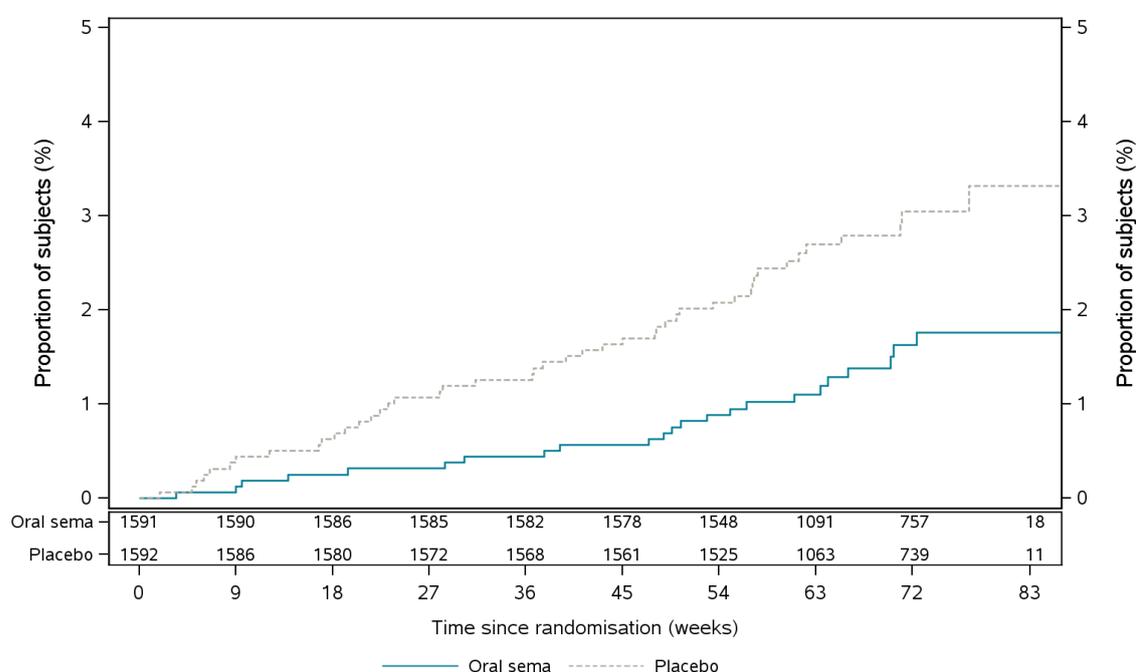
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die „Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod (unabhängig von dessen Ursache)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtmortalität (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR^{1,2} [95 %-KI]	p-Wert³
PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid oral	1.591	23 (1,4)	0,51 [0,31; 0,84]	0,0078
Placebo	1.592	45 (2,8)		
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.648	62 (3,76)	1,031 [0,723; 1,470]	0,8671
Placebo	1.649	60 (3,64)		
1: PIONEER 6: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: SUSTAIN 6: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsgruppe (Semaglutid s.c. / Placebo) als festem Faktor. 3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis				

Gesamtmortalität (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR ^{1,2} [95 %-KI]	p-Wert ³
PIONEER 6: A-priori-Analyse. SUSTAIN 6: post-hoc-Analyse				

PIONEER 6

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 23 Patienten (1,4 %) unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung der Tod eingetreten, wohingegen 45 Patienten (2,8 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC verstorben waren. Dies entspricht einem HR von 0,51 [0,31; 0,84]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p = 0,0078$) zugunsten von Semaglutid oral + SoC. So wurde mittels Behandlung mit Semaglutid oral + SoC das Risiko zu sterben im Vergleich zu Placebo + SoC um 49 % reduziert.



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event. Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as $100 - \text{cumulative incidence estimates}$ (in percent).

nm9924/nm9924-submission-package/germany
27SEP2019.11:16:41 - f_cif_tte_p6.sas/f_cif_mortal_allcause_p6.png

Abbildung 4-7: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod (unabhängig von dessen Ursache)“ für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich ab Woche 9 für das Eintreten des Todes ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid oral + SoC und Placebo + SoC zugunsten von Semaglutid oral + SoC (siehe Abbildung 4-7).

SUSTAIN 6

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

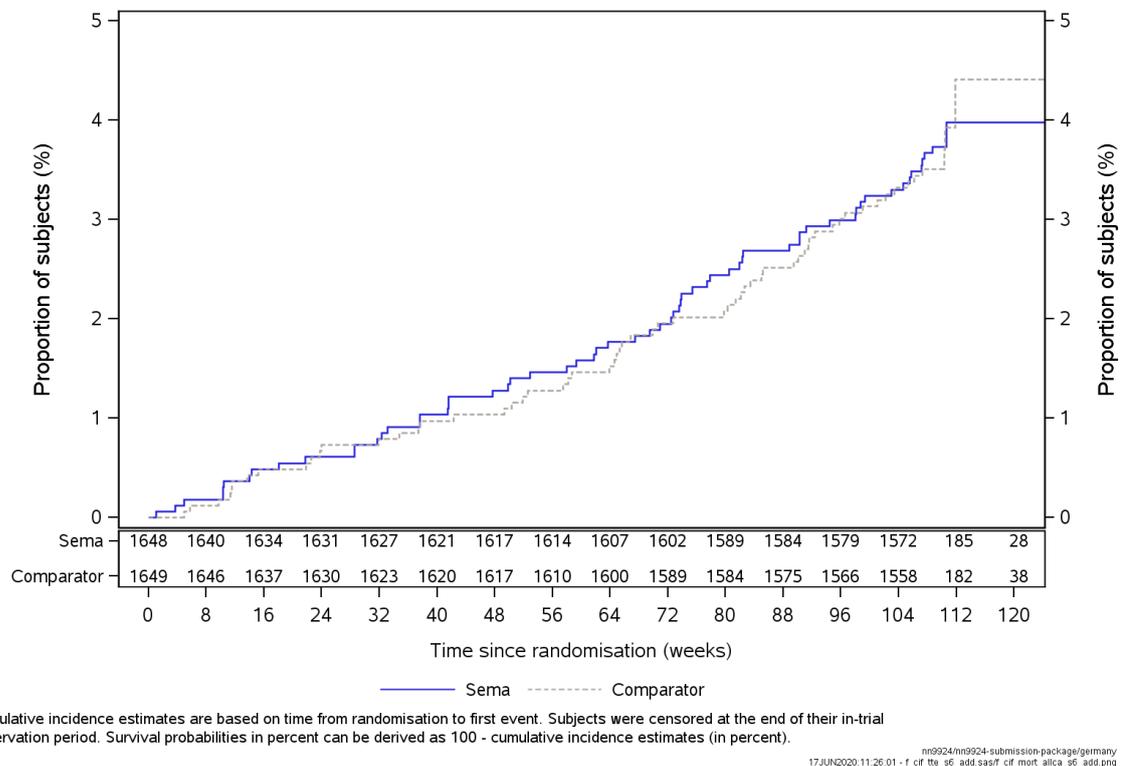
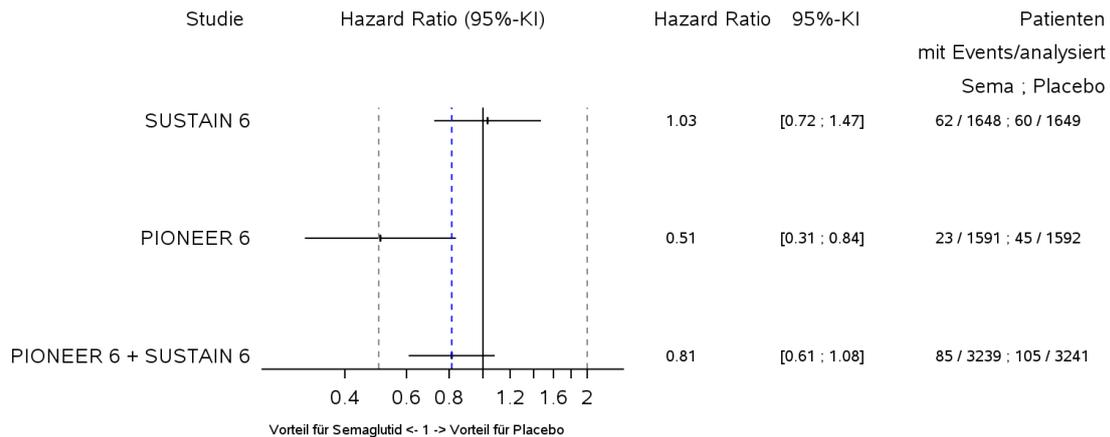


Abbildung 4-8: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod (unabhängig von dessen Ursache)“ für Semaglutid s.c. (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Gesamtmortalität“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-8). Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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



Heterogenität: I-quadrat = 80.6% , p = 0.0207
 Test auf Gesamteffekt: p = 0.1533

Abbildung 4-9: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität (jeglicher Ursache); Semaglutid versus Placebo

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des EAC-bestätigten Tod (unabhängig von dessen Ursache)“ aus der Meta-Analyse

Gesamtmortalität (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
(Meta-Analyse, FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid	3.239	85 (2,6)	0,81 [0,61; 1,08]	0,1533
Placebo	3.136	105 (3,2)		
1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit (SUSTAIN 6 / PIONEER 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis Post-hoc-Analyse				

Auswertung

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für die Gesamtmortalität jeglicher Ursache zeigt, dass die Behandlungseffekte nicht gleichgerichtet sind (Abbildung 4-9). Der Heterogenitätsparameter I^2 deutet auf eine mittelmäßige bis substanzielle Heterogenität hin. Der Test auf Heterogenität bestätigt dieses Ergebnis und ist statistisch signifikant ($p = 0,0207$). Aufgrund der signifikanten Heterogenität des Endpunkts werden zur Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Einzelstudie betrachtet.

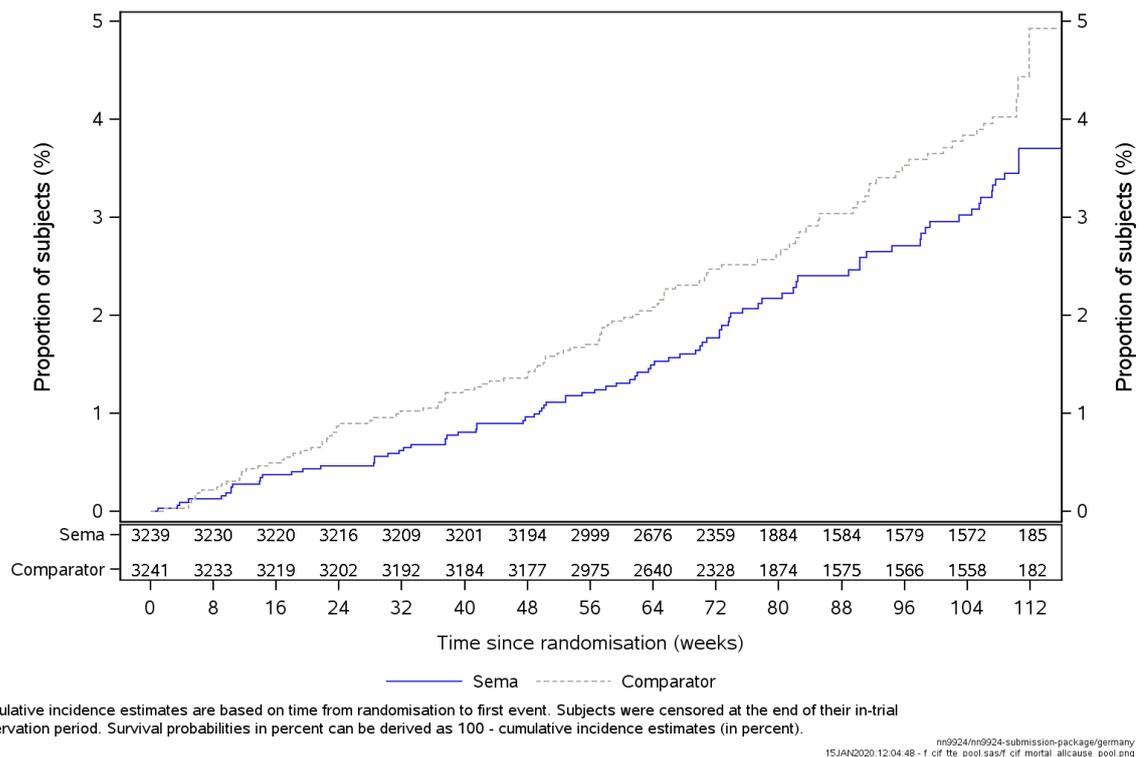


Abbildung 4-10: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod (unabhängig von dessen Ursache)“ für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des EAC-bestätigten Todes (unabhängig von dessen Ursache)“ gehörenden Ereignisse traten in der Meta-Analyse gleichverteilt über die Zeit auf. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Ergebnisse der Meta-Analyse beider Studien werden daher ebenfalls als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

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 4-29: Operationalisierung von „Kardiovaskulärer Tod“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod kardiovaskulärer Ursache (einschl. Tod unbestimmter Ursache). Alle während der Studie aufgetretenen Todesfälle, die im Rahmen der Studie berichtet wurden, wurden dem EAC zur Beurteilung vorgelegt. Der Endpunkt EAC-bestätigter kardiovaskulärer Tod beinhaltet die folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 angenommen und daher im Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ dargestellt <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Todesfälle wurden während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum.</p>
SUSTAIN 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zum EAC-bestätigten Tod kardiovaskulärer Ursache (einschl. Tod unbestimmter Ursache). EAC-bestätigter kardiovaskulärer Tod beinhaltet die folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod aufgrund eines akuten Myokardinfarkts • Plötzlicher Herztod • Tod aufgrund von Herzversagen • Tod aufgrund von Schlaganfall • Tod aufgrund kardiovaskulärer Eingriffe • Tod aufgrund kardiovaskulärer Blutung • Tod anderer kardiovaskulärer Ursache (Ursache, die nicht in den oben genannten Kategorien enthalten ist, aber bekannt und spezifisch ist, z.B. pulmonale Embolie oder periphere Arterienerkrankung) • Todesfälle, für die keine andere spezifische kardiovaskuläre oder nicht kardiovaskuläre Ursache festgestellt werden kann, werden als kardiovaskuläre Todesfälle angenommen und daher im Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ dargestellt <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Todesfälle wurden während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p>

Studie	Operationalisierung
	<u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i> -Beobachtungszeitraum. Vergleich Semaglutid s.c. (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen).

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 „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 6	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SUSTAIN 6	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

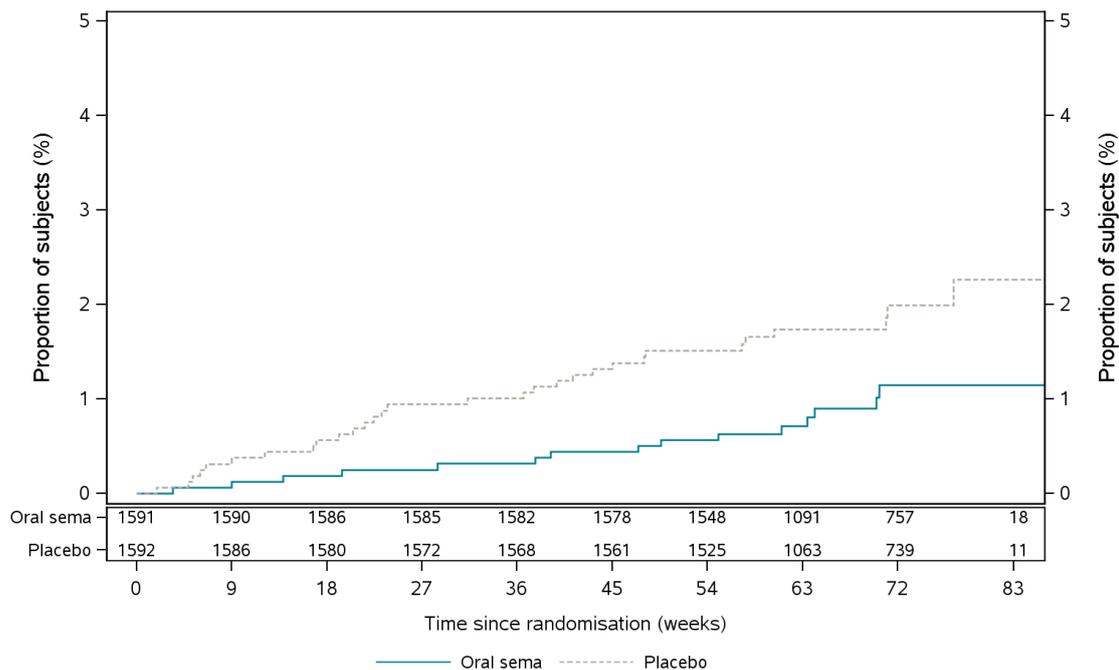
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die „Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten kardiovaskulären Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kardiovaskulärer Tod (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR^{1,2} [95 %-KI]	p-Wert³
PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid oral	1.591	15 (0,9)	0,49 [0,27; 0,92]	0,0261
Placebo	1.592	30 (1,9)		
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.648	44 (2,67)	0,955 [0,631; 1,443]	0,8258
Placebo	1.649	46 (2,79)		
1: PIONEER 6: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: SUSTAIN 6: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. 3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis PIONEER 6: <i>A-priori</i> -Analyse. SUSTAIN 6: <i>post-hoc</i> -Analyse				

PIONEER 6

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 15 Patienten (0,9 %) unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung ein kardiovaskulärer Tod eingetreten, wohingegen 30 Patienten (1,9 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC an kardiovaskulärer Ursache verstorben waren. Dies entspricht einem HR von 0,49 [0,27; 0,92]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p = 0,0261$) zugunsten von Semaglutid oral + SoC. So wurde mittels Behandlung mit Semaglutid oral + SoC das Risiko, an kardiovaskulärer Ursache zu sterben, im Vergleich zu Placebo + SoC um 51 % reduziert.



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as $100 - \text{cumulative incidence estimates}$ (in percent).

nn9924/nn9924-submission-package/germany
27SEP2019:11:16:58 - f_cif_tte_p6_sasf_cif_mortal_cv_p6.png

Abbildung 4-11: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten kardiovaskulären Tod für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich ab Woche 9 für das Eintreten des kardiovaskulären Todes ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid oral + SoC und Placebo + SoC zugunsten von Semaglutid oral + SoC (siehe Abbildung 4-11).

SUSTAIN 6

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

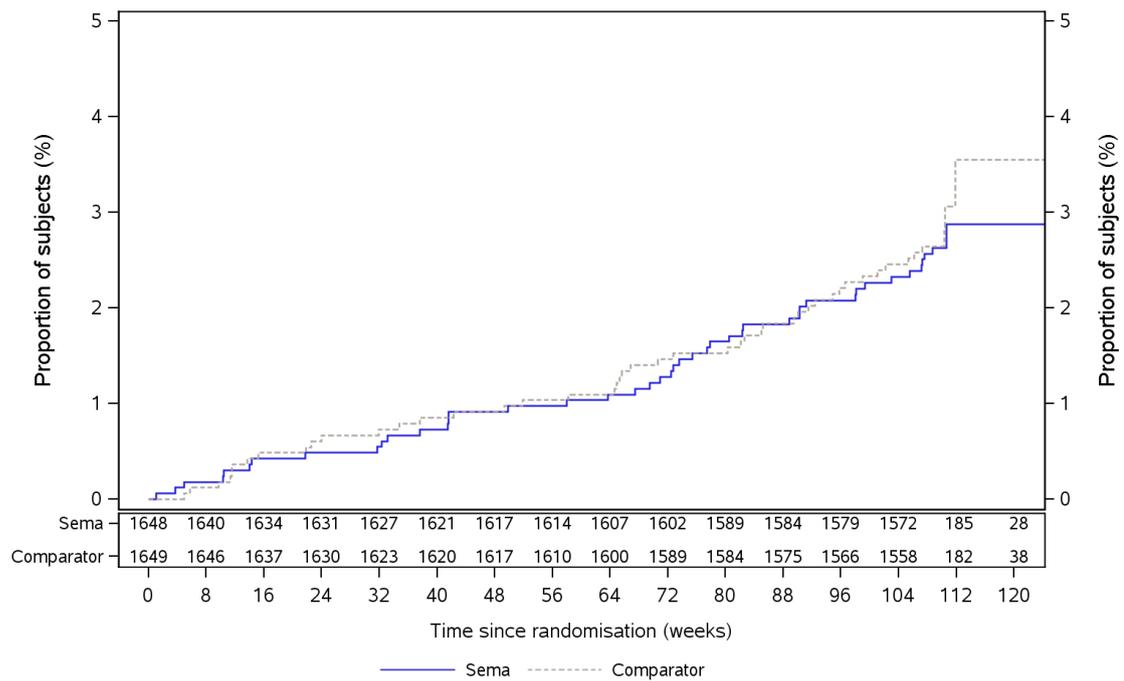
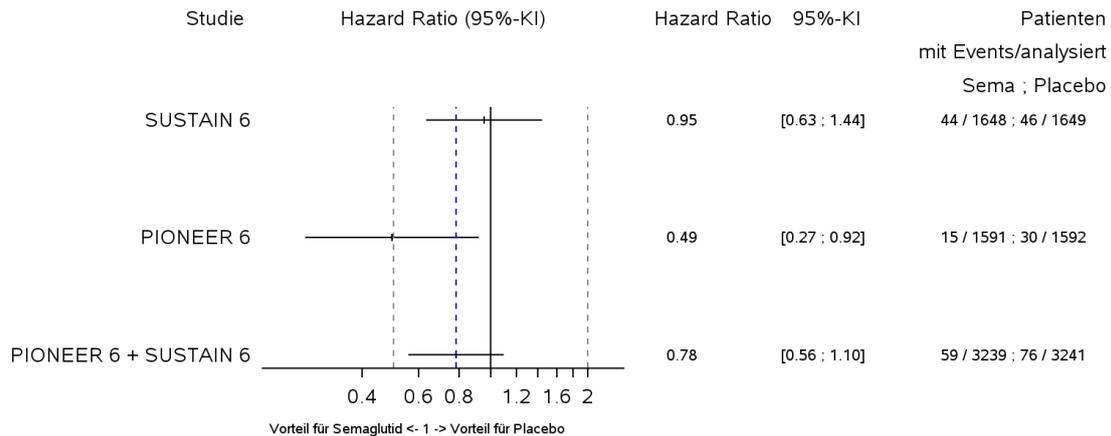


Abbildung 4-12: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten kardiovaskulären Tod für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

Die zum Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-12). Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Meta-Analyse



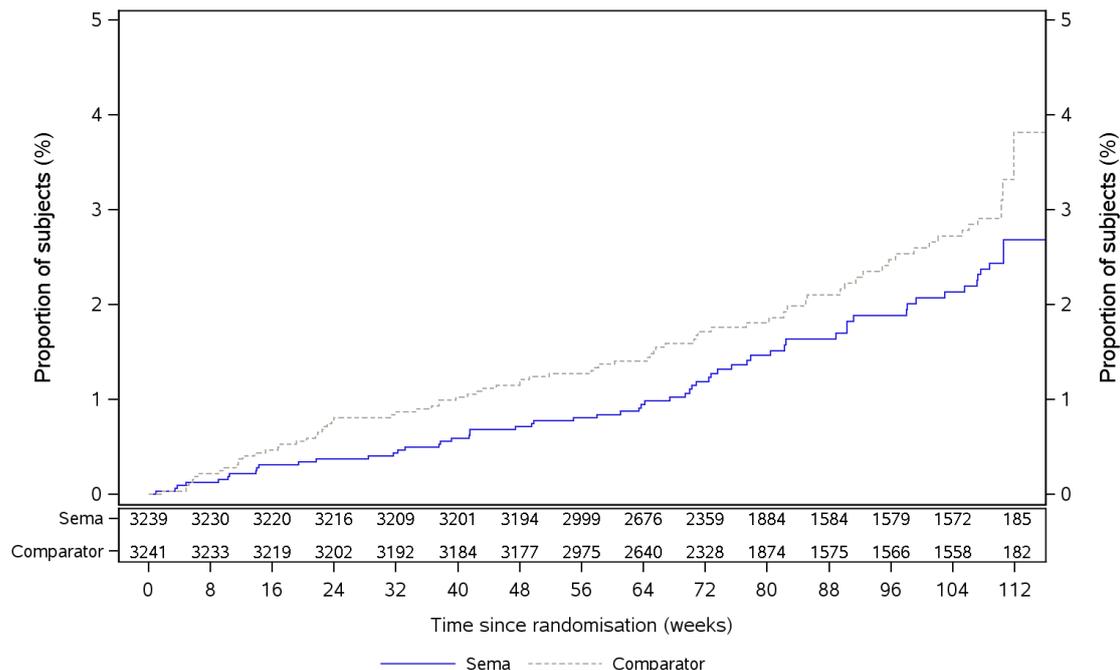
Heterogenität: I-quadrat = 66.6% , p = 0.0760
 Test auf Gesamteffekt: p = 0.1553

Abbildung 4-13: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum EAC-bestätigten kardiovaskulärer Tod; Semaglutid versus Placebo (FAS, *in-trial*).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des EAC-bestätigten kardiovaskulären Tod aus der Meta-Analyse

Kardiovaskulärer Tod (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
(Meta-Analyse, FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid	3.239	59 (1,8)	0,78 [0,56; 1,10]	0,1553
Placebo	3.241	76 (2,3)		
1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit (SUSTAIN 6 / PIONEER 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis Post-hoc Analyse				

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod zeigt, dass die Behandlungseffekte gleichgerichtet sind (Abbildung 4-13). Die Einzelstudie SUSTAIN 6 zeigt keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, während für die Studie PIONEER 6 ein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt. Der Test auf Heterogenität war nicht signifikant ($p = 0,0760$), allerdings weist I^2 auf eine substanzielle Heterogenität hin. Da diesem Endpunkt eine signifikante Heterogenität zugeordnet wurde, werden zur Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Einzelstudien betrachtet.



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as $100 - \text{cumulative incidence estimates (in percent)}$.

m9924/m9924-submission-package/germany
15JAN2020.12.05.23 - f_of_the_pool_sasr_of_mortal_ov_pool.png

Abbildung 4-14: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum EAC-bestätigten kardiovaskulären Tod für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des EAC-bestätigten kardiovaskulären Todes“ gehörenden Ereignisse traten gleichmäßig über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-14). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Ergebnisse der Meta-Analyse beider Studien werden daher ebenfalls als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 MACE – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „MACE“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> (MACE). Zeit bis zum ersten MACE-Ereignis war der primäre Endpunkt der Studie PIONEER 6.</p> <p>Das EAC überprüfte anhand der übermittelten Unterlagen, ob eines der folgenden Ereignisse vorlag:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulärer Tod (Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2) oder • Nicht tödlicher Myokardinfarkt (Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4) oder • Nicht tödlicher Schlaganfall (Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2) <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Ereignisse, die dem EAC zur Bewertung vorgelegt wurden, wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum.</p>
SUSTAIN 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> (MACE).</p> <p>MACE war der primäre Endpunkt der Studie SUSTAIN 6. Der kombinierte Endpunkt MACE umfasst die folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulärer Tod oder • Nicht tödlicher Myokardinfarkt oder • Nicht tödlicher Schlaganfall <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Ereignisse, die dem EAC zur Bewertung vorgelegt wurden, wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum. Vergleich Semaglutid s.c. (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen).</p>

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „MACE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

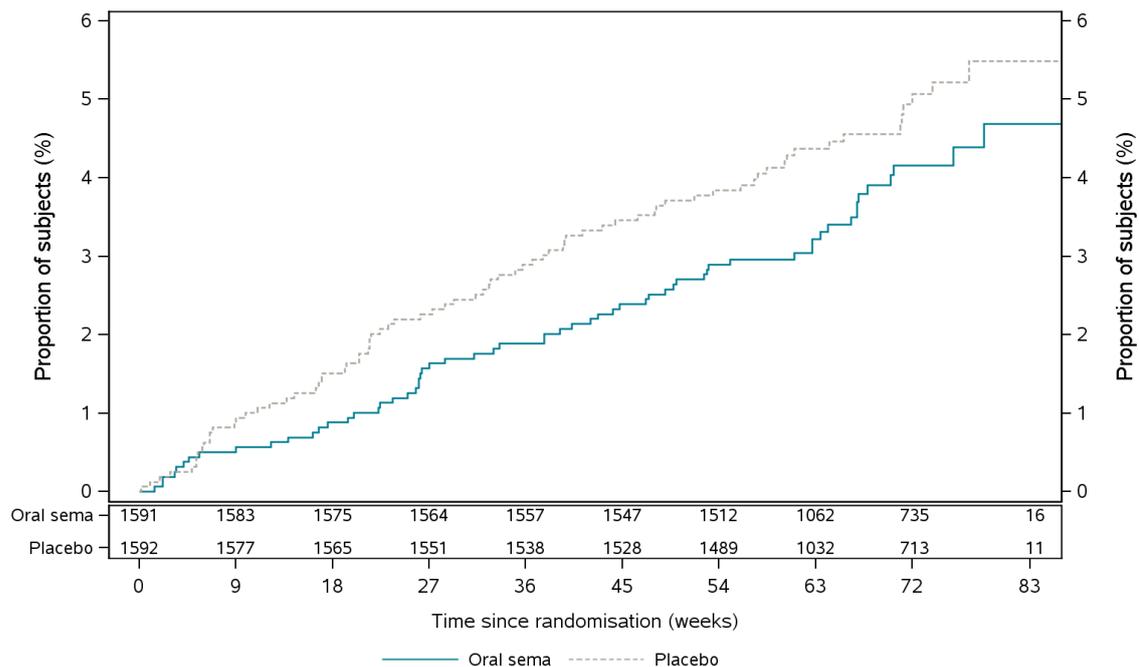
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „MACE“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten MACE-Ereignisses“ (MACE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MACE (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR ^{1,2} [95 %-KI]	p-Wert ³
PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid oral	1.591	61 (3,8)	0,79 [0,57; 1,11]	0,1749
Placebo	1.592	76 (4,8)		
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.648	108 (6,55)	0,729 [0,569; 0,935]	0,0129
Placebo	1.649	146 (8,85)		
1: PIONEER 6: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: SUSTAIN 6: Hazard-Ratio und 95 %-KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsgruppe (Semaglutid s.c. / Placebo) als festem Faktor. 3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis PIONEER 6: <i>A-priori</i> -Analyse. SUSTAIN 6: <i>Post-hoc</i> Analyse				

PIONEER 6

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 61 Patienten (3,8 %) unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung und bei 76 Patienten (4,8 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC ein MACE-Ereignis aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,79 [0,57; 1,11]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,1749).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as $100 - \text{cumulative incidence estimates (in percent)}$.

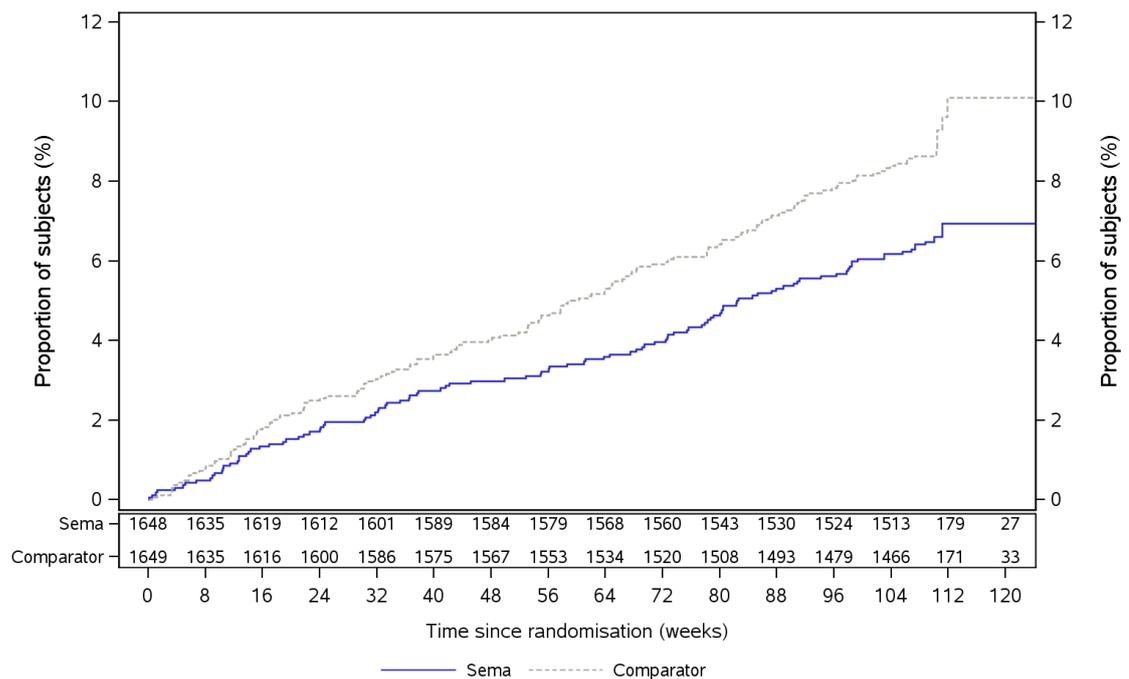
nm924/nm924-submission-package/germany
27SEP2019:11:17:10 - f_cif_tta_p6_sas/f_cif_morbid_mace_p6.png

Abbildung 4-15: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten MACE-Ereignisses“ für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten MACE-Ereignisses“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-15). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

SUSTAIN 6

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



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

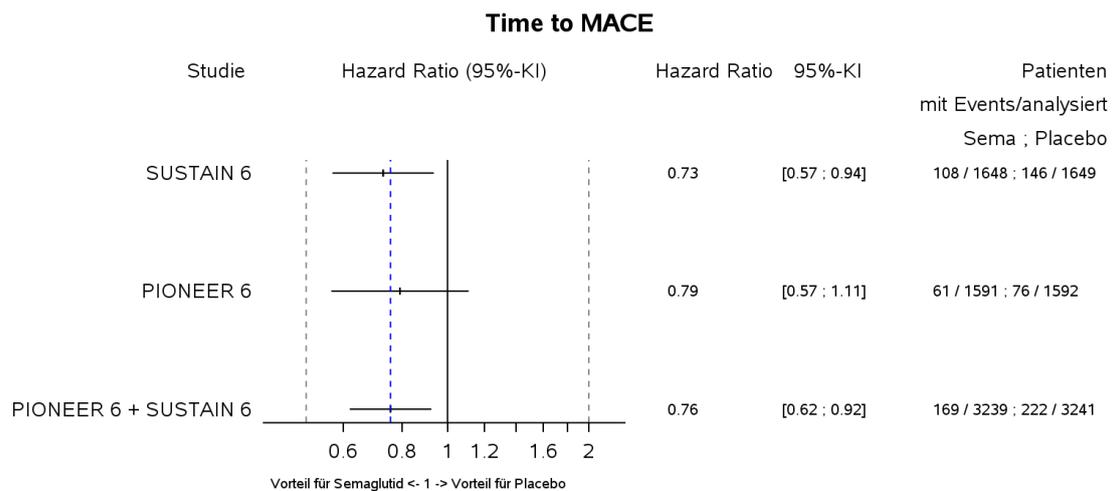
nm9924/mn9924-submission-package/germany/17JUN2020.11.26.39 - f_cif_tte_36_add_sas7_cif_mor_mace_36_add.png

Abbildung 4-16: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten MACE-Ereignisses“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

Anhand der kumulativen Inzidenz sich ab Woche 16 für das Auftreten des ersten EAC-bestätigten MACE ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid s.c. + SoC und Placebo + SoC zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC (siehe Abbildung 4-16).

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



Heterogenität: I-quadrat = 0.0% , p = 0.7385
 Test auf Gesamteffekt: p = 0.0062

Abbildung 4-17: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten EAC-bestätigten MACE; Semaglutid versus Placebo

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten MACE aus der Meta-Analyse

MACE (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
(Meta-Analyse, FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid	3.239	169 (5,2)	0,76 [0,62; 0,92]	0,0062
Placebo	3.241	222 (6,8)		

1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer *Time-to-event* Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit (SUSTAIN 6 / PIONEER 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde.
 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test).
 n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis

MACE (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
Post-hoc Analyse				

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt MACE zeigt, dass die Behandlungseffekte gleichgerichtet sind (Abbildung 4-17). Der Heterogenitätsparameter I^2 bestätigt die homogene Datenlage. Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 169 Patienten (5,2 %) unter Semaglutid + SoC und bei 222 Patienten (6,8 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC ein MACE-Ereignis aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,76 [0,62; 0,92]. Insgesamt zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Semaglutid ($p = 0,0062$).

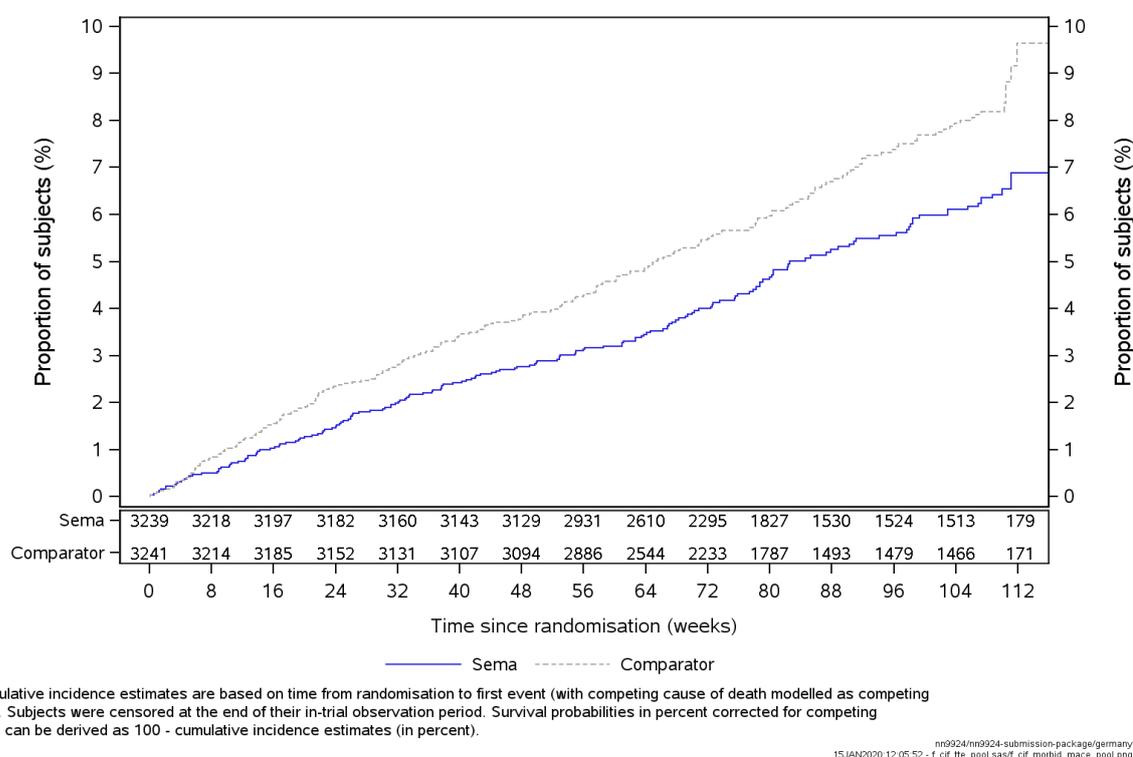


Abbildung 4-18: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigtes MACE für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich ab Woche 7 für das Eintreten des ersten EAC-bestätigten MACE Ereignis ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC zugunsten von Semaglutid + SoC (siehe Abbildung 4-18).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Ergebnisse der Meta-Analyse beider Studien werden daher ebenfalls als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.2.2 Nicht tödlicher Schlaganfall – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Nicht tödlicher Schlaganfall“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls.</p> <p>Ein Schlaganfall war definiert als eine akute Episode fokaler oder globaler neurologischer Dysfunktion, die von einer Gefäßschädigung des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina, als Folge einer Blutung oder eines Infarkts verursacht wird.</p> <p>Schlaganfälle wurden durch das EAC klassifiziert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ischämischer Schlaganfall, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - akute Episode fokaler zerebraler, spinaler oder retinaler Dysfunktion, welche durch einen Infarkt von Gewebe des Zentralnervensystems verursacht wird. Eine Hämorrhagie kann die Folge eines ischämischen Schlaganfalls sein. In diesem Fall ist der Schlaganfall ein ischämischer Schlaganfall mit hämorrhagischer Transformation und kein hämorrhagischer Schlaganfall. • Hämorrhagischer Schlaganfall, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - akute Episode fokaler oder global zerebraler oder spinaler Dysfunktion, welche durch eine intraparenchymale, intraventrikuläre, oder subarachnoidale Hämorrhagie verursacht wird. • Schlaganfälle unbestimmter Ursache, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - akute Episode fokaler oder globaler neurologischer Dysfunktion, welche durch eine angenommene Schädigung des Gehirns, des Rückenmarks oder der retinalen Gefäße als Folge einer Hämorrhagie oder eines Infarktes verursacht wurde, für die aber keine ausreichenden Informationen vorliegen, um sie als ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall zu kategorisieren. <p>Dargestellt werden alle EAC-bestätigten Schlaganfälle, unabhängig von ihrer Klassifikation.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Ereignisse, die dem EAC zur Bewertung vorgelegt wurden, wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum.</p>
SUSTAIN 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls.</p> <p>Ein Schlaganfall war definiert als eine akute Episode fokaler oder globaler neurologischer Dysfunktion, die von einer Gefäßschädigung des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina, als Folge einer Blutung oder eines Infarkts verursacht wird.</p> <p>Schlaganfälle wurden durch das EAC klassifiziert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ischämischer Schlaganfall, definiert als:

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> - akute Episode fokaler zerebraler, spinaler oder retinärer Dysfunktion, welche durch einen Infarkt von Gewebe des Zentralnervensystems verursacht wird. Eine Hämorrhagie kann die Folge eines ischämischen Schlaganfalls sein. In diesem Fall ist der Schlaganfall ein ischämischer Schlaganfall mit hämorrhagischer Transformation und kein hämorrhagischer Schlaganfall. • Hämorrhagischer Schlaganfall, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - akute Episode fokaler oder globaler zerebraler oder spinaler Dysfunktion, welche durch eine intraparenchymale intraventrikuläre subarachnoide Hämorrhagie verursacht wird. • Schlaganfälle unbestimmter Ursache, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - akute Episode fokaler oder globaler neurologischer Dysfunktion, welche durch eine angenommene Schädigung des Gehirns, des Rückenmarks oder der retinalen Gefäße als Folge einer Hämorrhagie oder eines Infarktes verursacht wurde, für die aber keine ausreichenden Informationen vorliegen, um sie als ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall zu kategorisieren. <p>Dargestellt werden alle EAC-bestätigten Schlaganfälle, unabhängig von ihrer Klassifikation.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Ereignisse, die dem EAC zur Bewertung vorgelegt wurden, wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum. Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen).</p>

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 „Nicht tödlicher Schlaganfall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

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

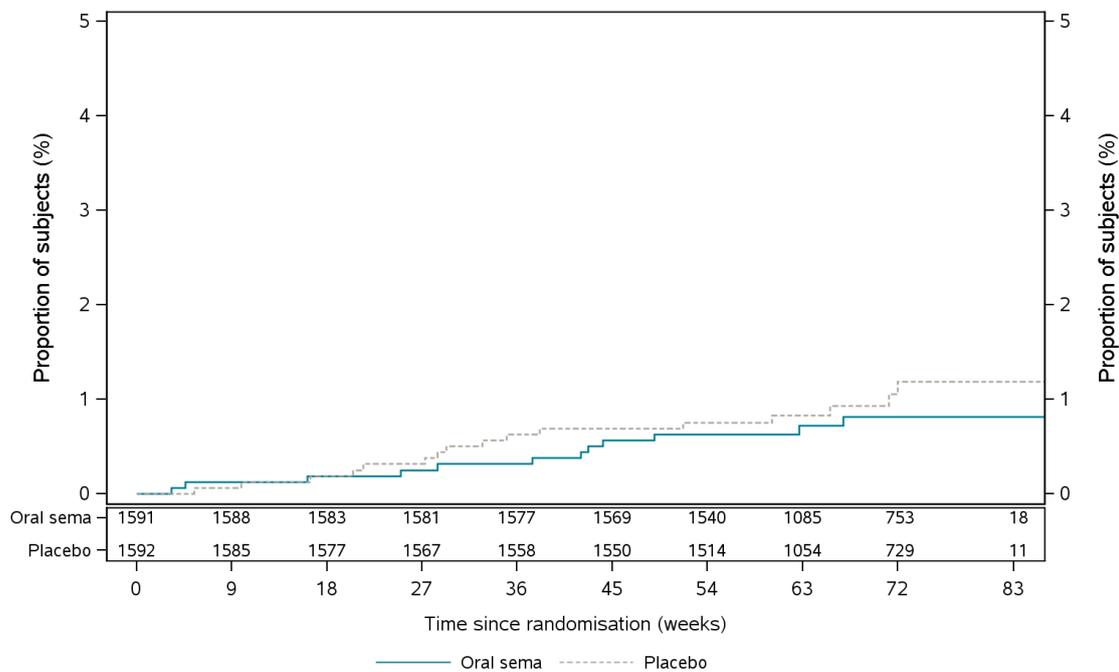
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die „Zeit bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht tödlicher Schlaganfall (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR^{1,2} [95 %-KI]	p-Wert³
PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid oral	1.591	12 (0,8)	0,74 [0,35; 1,57]	0,4350
Placebo	1.592	16 (1,0)		
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.648	27 (1,64)	0,608 [0,377; 0,982]	0,0421
Placebo	1.649	44 (2,67)		

Nicht tödlicher Schlaganfall (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR ^{1,2} [95 %-KI]	p-Wert ³
1: PIONEER 6: HR und 95 %-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: SUSTAIN 6: Hazard-Ratio und 95 %-KI berechnet mittels Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsgruppe (Semaglutid s.c. / Placebo) als festem Faktor. 3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis PIONEER 6: <i>A-priori</i> -Analyse. SUSTAIN 6: <i>Post-hoc</i> Analyse				

PIONEER 6

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 12 Patienten (0,8 %) unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung und bei 16 Patienten (1,0 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC ein nicht tödlicher Schlaganfall aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,74 [0,35; 1,57]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,4350$).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

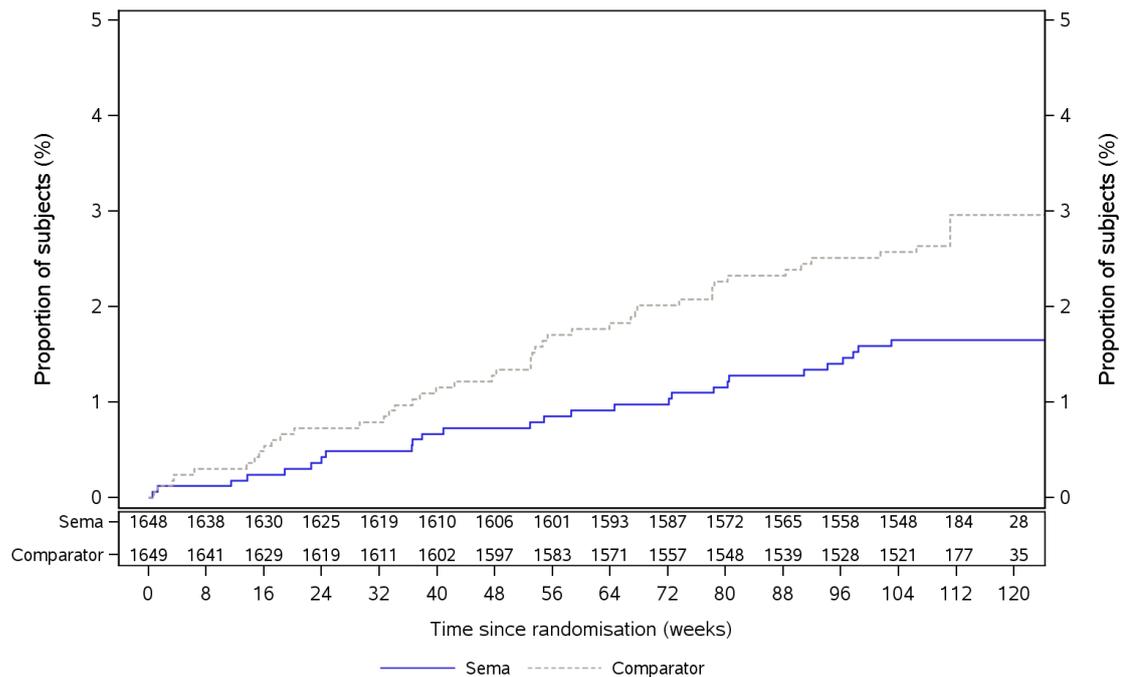
nn9924/mn9924-submission-package/germany
27SEP2019:11:17:46 - f_cif_06_sasr_cif_morbid_inf_str_06.png

Abbildung 4-19: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls“ für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-19). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

SUSTAIN 6

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



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

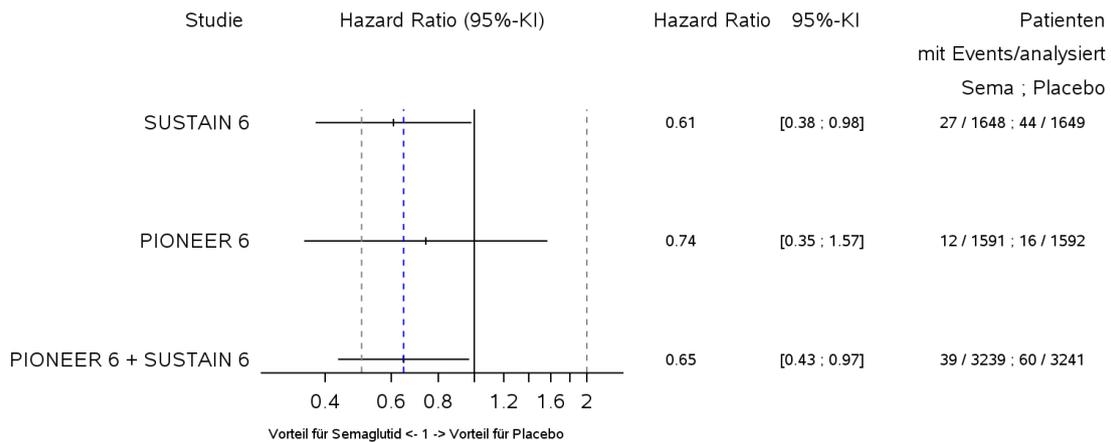
nn924/mn924-submission-package/germany
17JUN2020.11:26:59 - f_cif_tte_s6_add_sasf_cif_mor_rf_str_s6_add.png

Abbildung 4-20: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

Anhand der kumulativen Inzidenz zeigt sich ca. ab Woche 16 für das Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid s.c. + SoC und Placebo + SoC zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC (siehe Abbildung 4-20).

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



Heterogenität: I-quadrat = 0.0% , p = 0.6726
 Test auf Gesamteffekt: p = 0.0346

Abbildung 4-21: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfall“; Semaglutid versus Placebo

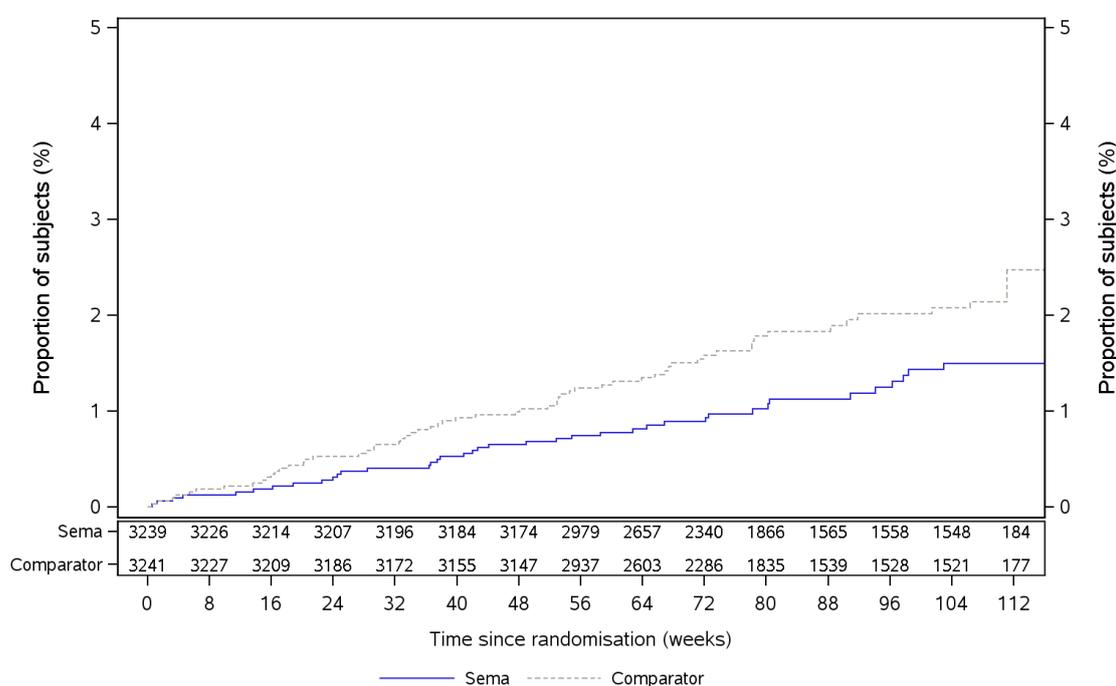
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls“ aus der Meta-Analyse

Nicht tödlicher Schlaganfall (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
(Meta-Analyse, FAS, in-trial)				
Semaglutid	3.239	39 (1,2)	0,65 [0,43; 0,97]	0,0346
Placebo	3.241	60 (1,9)		

1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer *Time-to-event* Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit (SUSTAIN 6 / PIONEER 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde.
 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test).
 n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis

Nicht tödlicher Schlaganfall (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
Post-hoc Analyse				

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt erster EAC-bestätigter nicht tödlicher Schlaganfall zeigt, dass die Behandlungseffekte gleichgerichtet sind (Abbildung 4-21). Der Heterogenitätsparameter I^2 bestätigt die homogene Datenlage. Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 39 Patienten (1,2 %) unter Semaglutid + SoC und bei 60 Patienten (1,9 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC ein nicht tödlicher Schlaganfall aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,65 [0,43; 0,97]. Insgesamt zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Semaglutid ($p = 0,0346$).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

nn924/m924-submission-package/germany
15JAN2020:12:07:21 - f_cif_tte_pool_sas/f_cif_morbid_rf_str_pool.png

Abbildung 4-22: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht-tödlichen Schlaganfall“ für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich ab Woche 16 für das Eintreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Schlaganfalls Ereignis ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC zugunsten von Semaglutid + SoC (siehe Abbildung 4-22).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Ergebnisse der Meta-Analyse beider Studien werden daher ebenfalls als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.2.3 Transitorische ischämische Attacke – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Transitorische ischämische Attacke“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transitorischen ischämischen Attacke.</p> <p>Eine transitorische ischämische Attacke (TIA) war definiert als eine vorübergehende fokale neurologische Dysfunktion von < 24 h Dauer, welche durch eine Gefäßschädigung des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina verursacht wird, ohne Nachweis eines akuten Infarktes mittels Bildgebungsverfahren.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Ereignisse, die dem EAC zur Bewertung vorgelegt wurden, wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum.</p>
SUSTAIN 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transitorischen ischämischen Attacke.</p> <p>Eine transitorische ischämische Attacke (TIA) ist definiert als eine vorübergehende fokale neurologische Dysfunktion von < 24 h Dauer, welche durch eine Gefäßschädigung des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina verursacht wird, ohne Nachweis eines akuten Infarktes mittels Bildgebungsverfahren.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Ereignisse, die dem EAC zur Bewertung vorgelegt wurden, wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum. Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen).</p>

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Transitorische ischämische Attacke“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Transitorische ischämische Attacke“ ist somit als niedrig anzusehen.

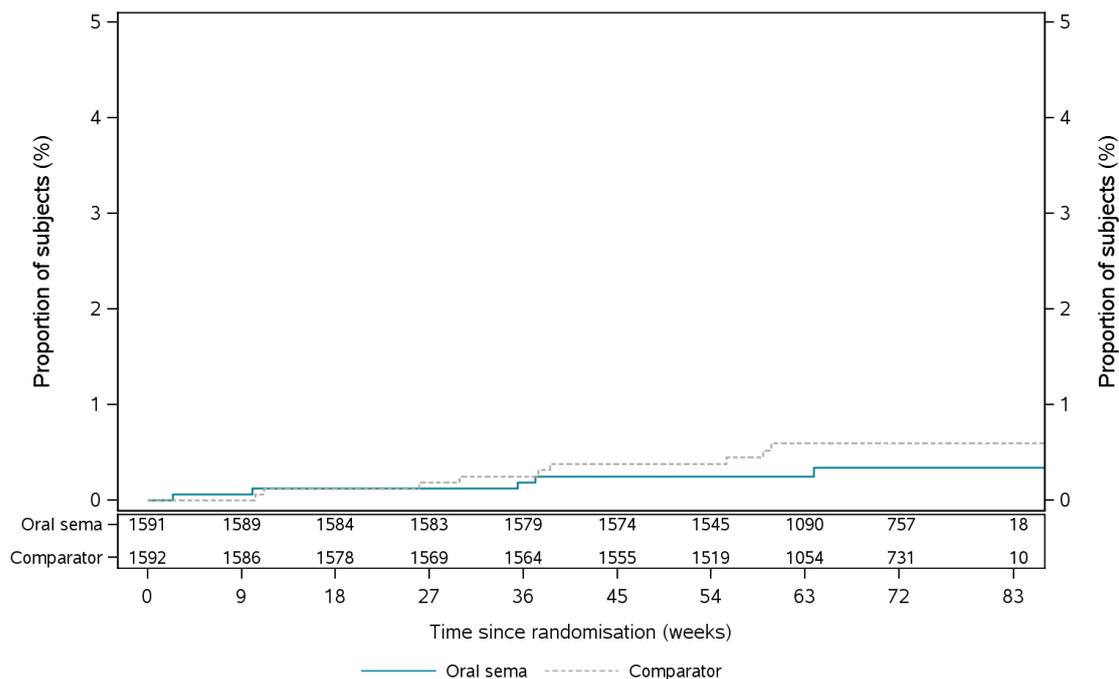
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Transitorische ischämische Attacke“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transitorischen ischämischen Attacke“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Transitorische ischämische Attacke (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR^{1,2} [95 %-KI]	p-Wert³
PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid oral	1.591	5 (0,3)	0,55 [0,18; 1,64]	0,2843
Placebo	1.592	9 (0,6)		
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.648	10 (0,61)	0,769 [0,337; 1,753]	0,5320
Placebo	1.649	13 (0,79)		
1: PIONEER 6: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: SUSTAIN 6: HR und 95 %-KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. 3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis. <i>Post-hoc</i> -Analyse.				

PIONEER 6

Im Zeitraum von Randomisierung bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 5 Patienten (0,3 %) mit Semaglutid oral + SoC-Behandlung und bei 9 Patienten (0,6 %) mit Placebo + SoC mindestens eine transitorische ischämische Attacke aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,55 [0,18; 1,64] zugunsten von Semaglutid oral + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,2843).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

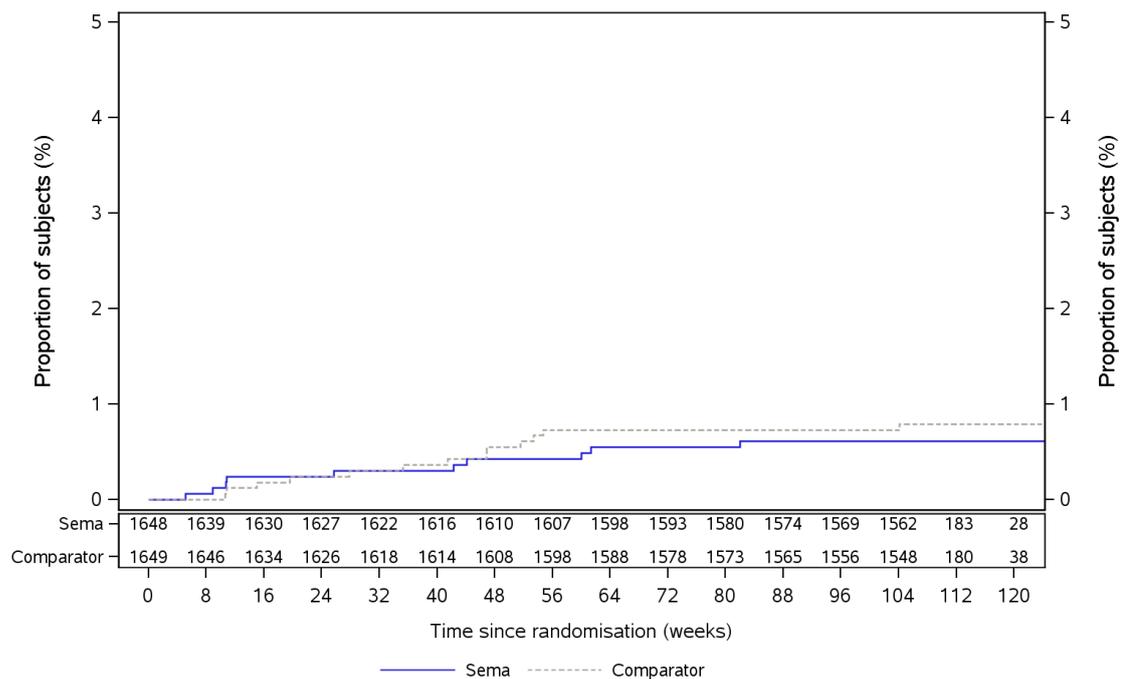
nn9924/mn9924-submission-package/germany
28JAN2020.11:56:29 - f_cif_w6_sasr_cif_morbid_ba_p6.png

Abbildung 4-23: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transitorischen ischämischen Attacke“ für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transitorischen ischämischen Attacke“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-23). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

SUSTAIN 6

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 10 Patienten (0,61 %) mit Semaglutid s.c.+ SoC -Behandlung und bei 13 Patienten (0,79 %) mit Placebo + SoC mindestens eine transitorische ischämische Attacke aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,769 [0,337; 1,753] zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,5320$).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

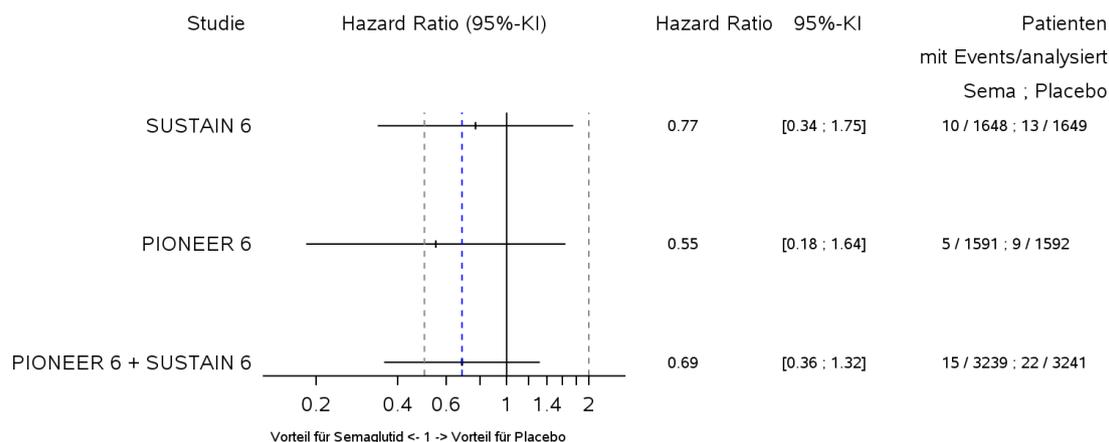
nn9924/nn9924-submission-package/germany
17JUN2020 11:27:18 - f_cif_tte_g6_add_sasf_cif_mor_tta_g6_add.png

Abbildung 4-24: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transitorischen ischämischen Attacke für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)“

Die zum Endpunkt „Auftreten der ersten EAC-bestätigten transitorische ischämischen Attacke“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-24). Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

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

Meta-Analyse



Heterogenität: I-quadrat = 0,0% , p = 0,6156
 Test auf Gesamteffekt: p = 0,2605

Abbildung 4-25: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transitorischen ischämischen Attacke“; Semaglutid versus Placebo

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transitorischen ischämischen Attacke“ aus der Meta-Analyse

Transitorische ischämische Attacke (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
(Meta-Analyse, FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid	3.239	15 (0,5)	0,69 [0,36; 1,32]	0,2605
Placebo	3.241	22 (0,7)		
1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit (SUSTAIN 6 / PIONEER 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis <i>Post-hoc</i> Analyse				

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt transitorische ischämische Attacke zeigt, dass die Behandlungseffekte gleichgerichtet sind (Abbildung 4-25). Der Heterogenitätsparameter I^2 bestätigt die homogene Datenlage. Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 15 Patienten (0,5 %) unter Semaglutid + SoC und bei 22 Patienten (0,7 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC eine transitorische ischämische Attacke aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,69 [0,36; 1,32]. Sowohl die Meta-Analyse als auch die Einzelstudien zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,2605$).

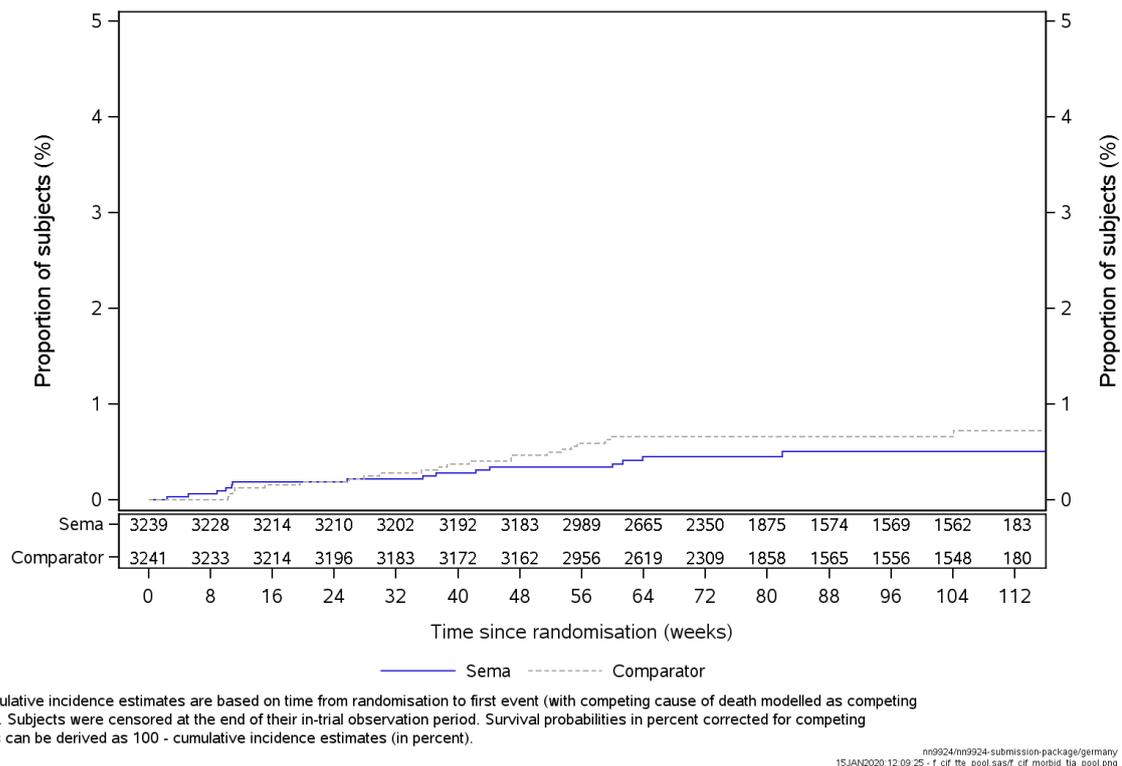


Abbildung 4-26: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transitorischen ischämischen Attacke“ für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten transitorischen ischämischen Attacke“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-26). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Ergebnisse der Meta-Analyse beider Studien werden daher ebenfalls als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.2.4 Nicht tödlicher Myokardinfarkt – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkt. Der Begriff Myokardinfarkt sollte laut EAC-Kriterien verwendet werden, wenn der Nachweis einer Myokardnekrose vorliegt, der im klinischen Kontext konsistent mit einer Myokardischämie ist. Im Allgemeinen bedarf die Diagnose einer Kombination aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer Myokardnekrose (entweder Veränderung kardialer Biomarkern oder <i>post mortem</i> pathologische Befunde) und • unterstützende Informationen aus der klinischen Präsentation, EKG-Veränderungen oder den Ergebnissen bildgebender Verfahren zur Untersuchung der Myokard- oder Koronararterien. <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Ereignisse, die dem EAC zur Bewertung vorgelegt wurden, wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum.</p>
SUSTAIN 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkt. Der Begriff Myokardinfarkt sollte laut EAC-Kriterien verwendet werden, wenn der Nachweis einer Myokardnekrose vorliegt, der im klinischen Kontext konsistent mit einer Myokardischämie ist. Im Allgemeinen bedarf die Diagnose einer Kombination aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer Myokardnekrose (entweder Veränderung kardialer Biomarkern oder <i>post-mortem</i> pathologische Befunde) und • unterstützende Information aus der klinischen Präsentation, EKG-Veränderungen oder den Ergebnissen bildgebender Verfahren zur Untersuchung der Myokard- oder Koronararterien. <p>Detaillierte diagnostische Kriterien für klinische Präsentation, Biomarker, EKG-Veränderungen zur Adjudizierung von Myokardinfarkten sind in den Kriterien sind im CSR spezifiziert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Ereignisse, die dem EAC zur Bewertung vorgelegt wurden, wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum. Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen).</p>

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

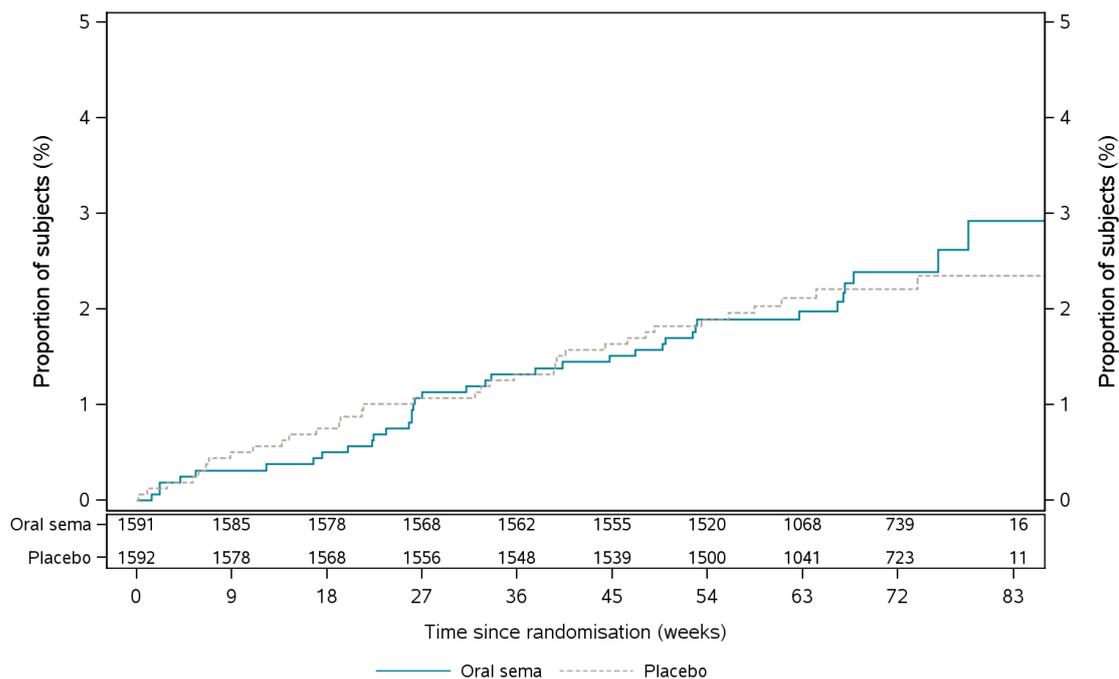
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht tödlicher Myokardinfarkt (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR ^{1,2} [95 %-KI]	p-Wert ³
PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid oral	1.591	37 (2,3)	1,18 [0,73; 1,90]	0,5044
Placebo	1.592	31 (1,9)		
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.648	47 (2,85)	0,729 [0,501; 1,063]	0,1004
Placebo	1.649	64 (3,88)		
1: PIONEER 6: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: SUSTAIN 6: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. 3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis. PIONEER 6: <i>A-priori</i> -Analyse. SUSTAIN 6: <i>Post-hoc</i> -Analyse				

PIONEER 6

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 37 Patienten (2,3 %) unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung und bei 31 Patienten (1,9 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC ein nicht tödlicher Myokardinfarkt aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 1,18 [0,73; 1,90]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,5044$).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

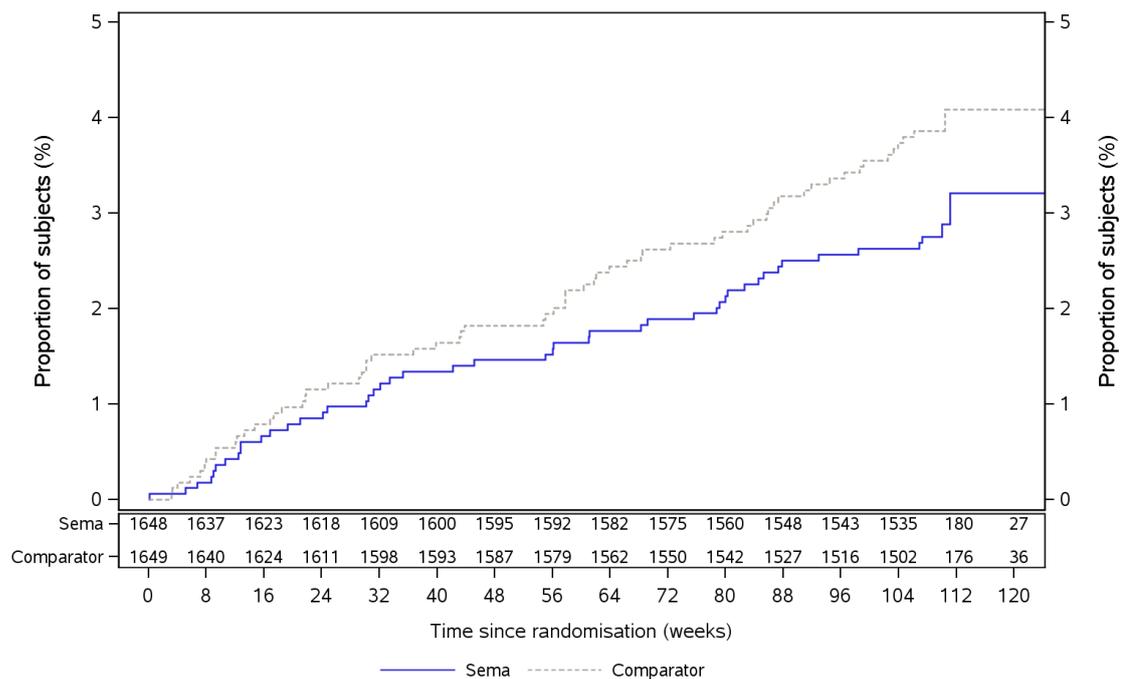
nn9924/mn9924-submission-package/germany
27SEP2019.11.17.35 - f_cif_w6_p6_sasr_cif_morbid_mi_p6.png

Abbildung 4-27: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkts“ für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkts“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-27). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

SUSTAIN 6

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



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

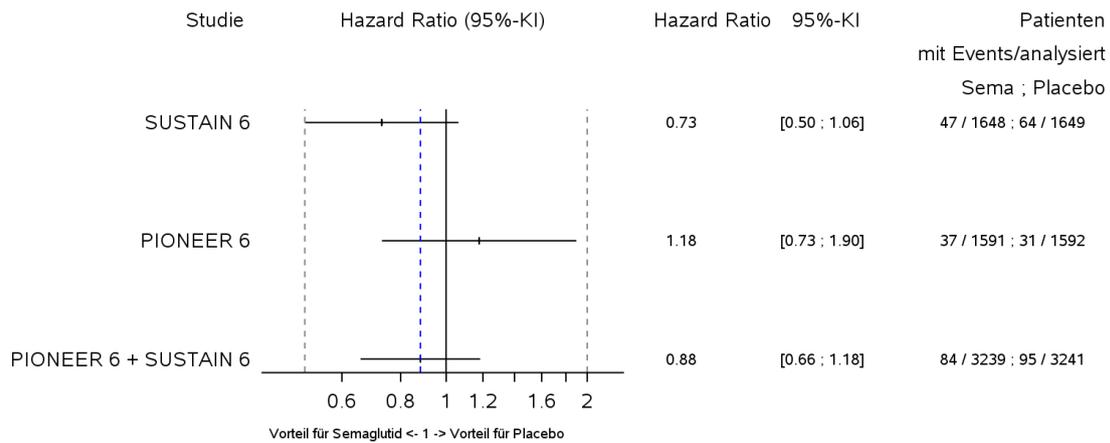
nr9924/nr9924-submission-package/germany
17JUN2020 11:27:38 - f_cif_ite_06_add_sasf_cif_mor_rf_mi_06_add.png

Abbildung 4-28: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkts“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

Anhand der kumulativen Inzidenz zeigt sich ab Woche 16 für das Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkts ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC (siehe Abbildung 4-28).

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



Heterogenität: I-quadrat = 57.9% , p = 0.1310
 Test auf Gesamteffekt: p = 0.4000

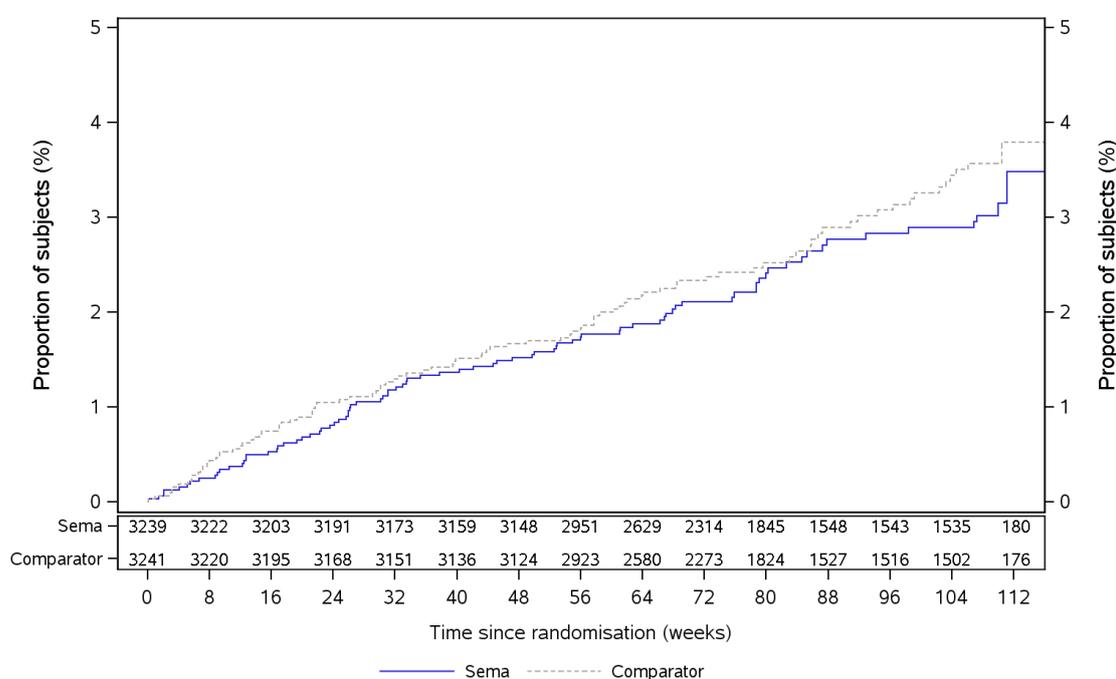
Abbildung 4-29: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkt“; Semaglutid versus Placebo

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkts“ aus der Meta-Analyse

Nicht tödlicher Myokardinfarkt (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
(Meta-Analyse, FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid	3.239	84 (2,6)	0,88 [0,66; 1,18]	0,4000
Placebo	3.241	95 (2,9)		
1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit (SUSTAIN 6 / PIONEER 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis				

Nicht tödlicher Myokardinfarkt (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
Post-hoc Analyse				

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt zeigt, dass die Behandlungseffekte nicht gleichgerichtet sind (Abbildung 4-29). Die Heterogenität der Ergebnisse war jedoch bei $I^2 = 57,9\%$ nicht signifikant. Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 84 Patienten (2,6 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 95 Patienten (2,9 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC ein nicht tödlicher Myokardinfarkt aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,88 [0,66; 1,18]. Sowohl die Meta-Analyse als auch die Einzelstudien zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,4000$).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

m19924/m19924-submission-package/germany
15JAN2020:12:06:22 - f_of_the_pool.sas/f_of_mortbid_of_mi_pool.png

Abbildung 4-30: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht-tödlichen Myokardinfarkts“ für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkts“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-30). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Ergebnisse der Meta-Analyse beider Studien werden daher ebenfalls als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.2.5 Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris. Damit eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris vom EAC bestätigt wurde, mussten die Kriterien 1 bis 4 zutreffen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ischämische Beschwerden (Angina oder Symptome, die als äquivalent angesehen werden) mit einer Dauer von ≥ 10 min, die wie folgt auftreten: <ul style="list-style-type: none"> • in Ruhe <i>oder</i> • in einem beschleunigten Muster mit regelmäßigen Episoden auftreten, die mit einer abnehmenden Leistungsfähigkeit einhergehen <p style="text-align: center;">UND</p> 2. Ungeplante Hospitalisierung innerhalb von 24 h des Auftretens der letzten Symptome. Hospitalisierung ist definiert als eine stationäre Aufnahme oder ein Besuch einer Notaufnahme, der in einem Krankenhausaufenthalt von mindestens 24 h resultiert. UND 3. Mindestens einer der folgenden Befunde: <ul style="list-style-type: none"> • Neue oder sich verschlechternde ST- oder T-Wellenveränderungen im Ruhe-EKG <i>oder</i> • Eindeutiger Nachweis einer induzierbaren Myokardischämie <i>oder</i> • Angiographische Evidenz einer neuen oder sich verschlechternden Läsion ($\geq 70\%$ bzw. $\geq 50\%$ für linke Hauptkranzarterienläsionen) und/oder eines Thrombus in einer epikardialen Koronararterie <i>oder</i> • Notwendigkeit einer koronaren Revaskularisationsprozedur (PTCA oder CABG). <p style="text-align: center;">UND</p> 4. Negative kardiale Biomarker und kein Nachweis eines akuten Myokardinfarkts. <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Ereignisse, die dem EAC zur Bewertung vorgelegt wurden, wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum.</p>

Studie	Operationalisierung
SUSTAIN 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris.</p> <p>Damit eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris vom EAC bestätigt wurde, mussten die Kriterien 1 bis 4 zutreffen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ischämische Beschwerden (Angina oder Symptome, die als äquivalent angesehen werden) mit einer Dauer von ≥ 10 min, die wie folgt auftreten: <ul style="list-style-type: none"> • in Ruhe <i>oder</i> • in einem beschleunigten Muster mit regelmäßigen Episoden auftreten, die mit einer abnehmenden Leistungsfähigkeit einhergehen 2. Ungeplante Hospitalisierung innerhalb von 24 h des Auftretens der letzten Symptome. Hospitalisierung ist definiert als eine stationäre Aufnahme oder ein Besuch einer Notaufnahme, der in einem Krankenhausaufenthalt von mindestens 24 h resultiert. 3. Mindestens einer der folgenden Befunde: <ul style="list-style-type: none"> • Neue oder sich verschlechternde ST- oder T-Wellenveränderungen im Ruhe-EKG, transiente ST-Hebung (Dauer < 20 min) <i>oder</i> • Eindeutiger Nachweis einer induzierbaren Myokardischämie 4. Negative kardiale Biomarker und kein Nachweis eines akuten Myokardinfarkts. <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Ereignisse, die dem EAC zur Bewertung vorgelegt wurden, wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum. Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen).</p>

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

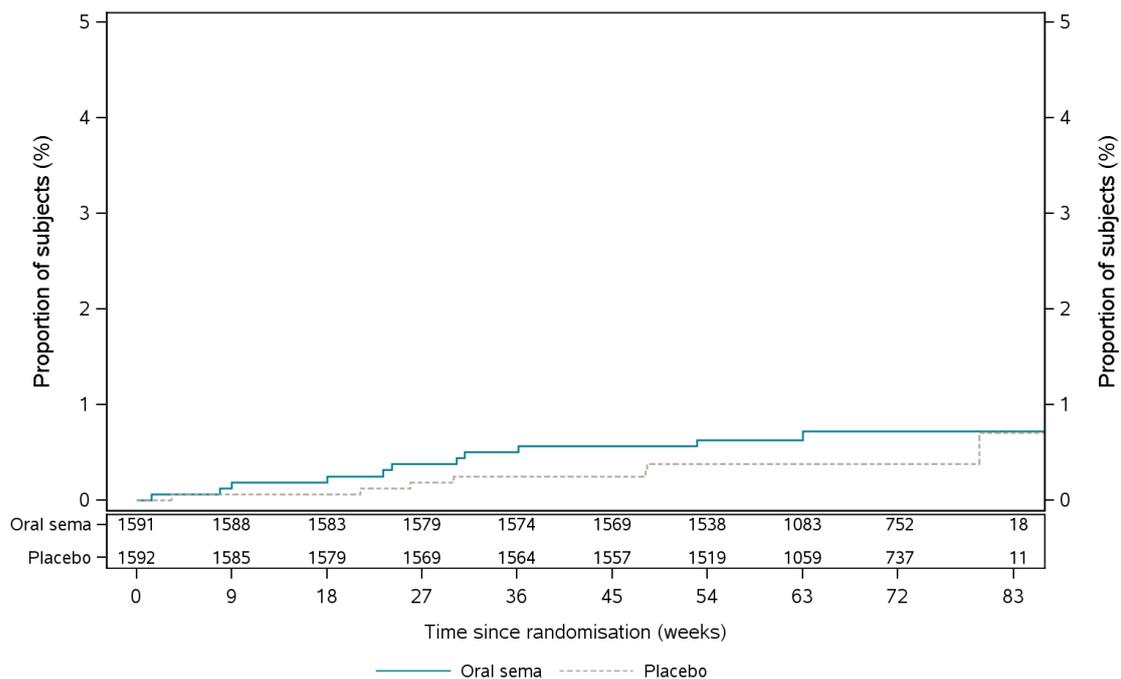
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR^{1,2} [95 %-KI]	p-Wert³
PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid oral	1.591	11 (0,7)	1,56 [0,60; 4,01]	0,3605
Placebo	1.592	7 (0,4)		
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.648	22 (1,33)	0,813 [0,463; 1,427]	0,4699
Placebo	1.649	27 (1,64)		
1: PIONEER 6: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: SUSTAIN 6: HR und 95 %-KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. 3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis PIONEER 6: <i>A-priori</i> -Analyse. SUSTIAN 6: <i>Post-ho</i> -Analyse				

PIONEER 6

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 11 Patienten (0,7 %) unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung und bei 7 Patienten (0,4 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris erfolgt. Dies entspricht einem HR von 1,56 [0,60; 4,01]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,3605).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

nn9924/m9924-submission-package/germany
27SEP2019:11:18:10 - f_cif_tte_p6_sasr_cif_morbidity_uapim_p6.png

Abbildung 4-31: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-31). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

SUSTAIN 6

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

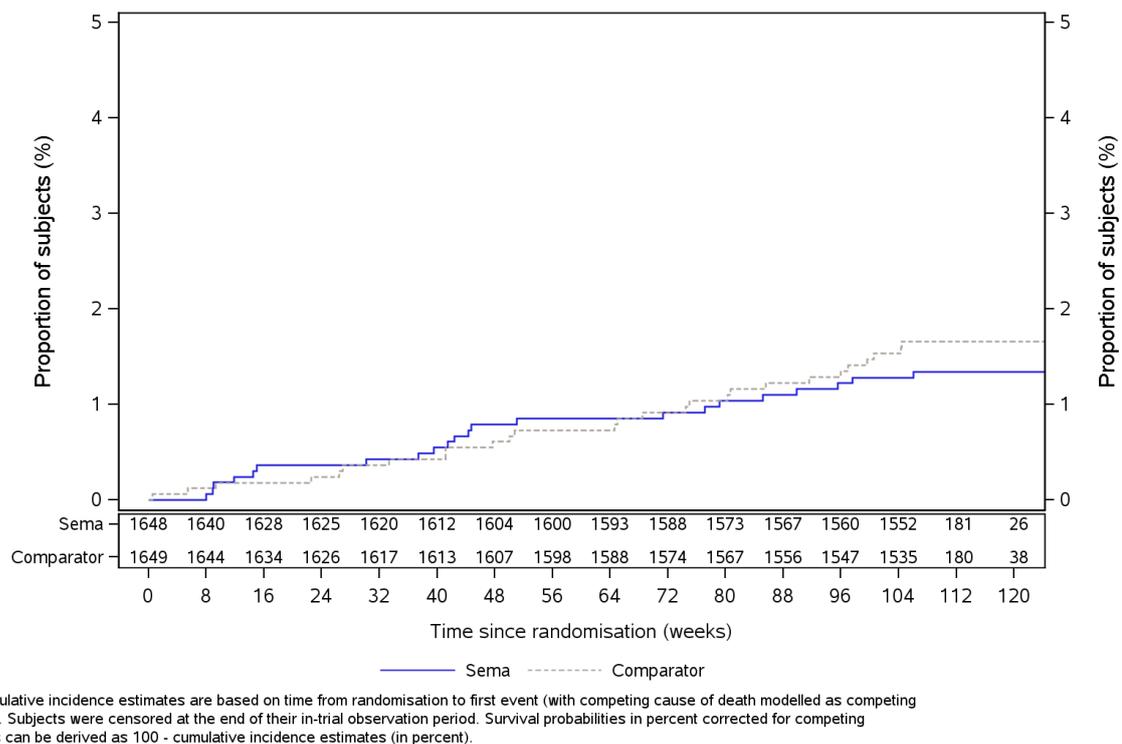
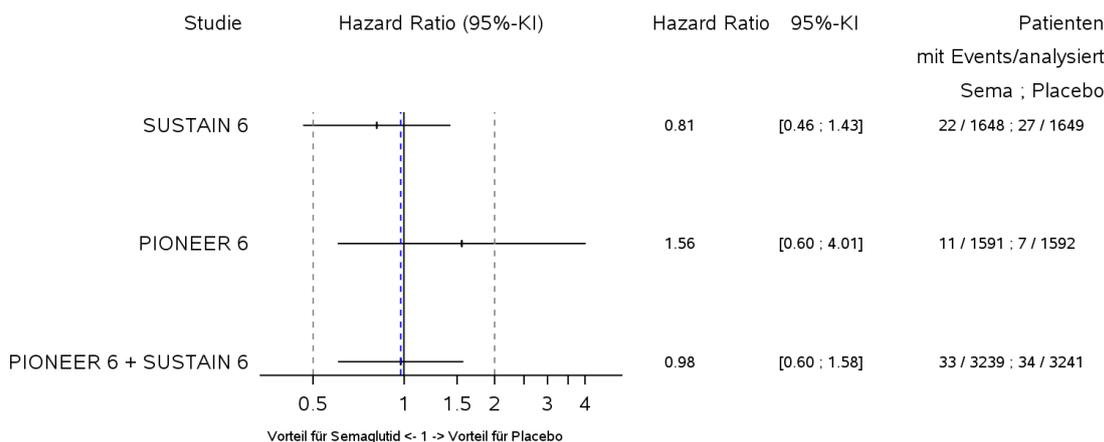


Abbildung 4-32: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-32). Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Meta-Analyse



Heterogenität: I-quadrat = 25.1% , p = 0.2581
 Test auf Gesamteffekt: p = 0.9202

Abbildung 4-33: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“; Semaglutid versus Placebo

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ aus der Meta-Analyse

Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
(Meta-Analyse, FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid	3.239	33 (1,0)	0,98 [0,60; 1,58]	0,9202
Placebo	3.241	34 (1,0)		

1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer *Time-to-event* Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit (SUSTAIN 6 / PIONEER 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde.
 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test).
 n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis

Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
Post-hoc Analyse				

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris zeigt, dass die Behandlungseffekte nicht gleichgerichtet sind (Abbildung 4-33). Die Heterogenität der Ergebnisse war jedoch bei $I^2 = 25,1\%$ nicht signifikant. Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 33 Patienten (1,0 %) unter Semaglutid + SoC und bei 34 Patienten (1,0 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris erfolgt. Dies entspricht einem HR von 0,98 [0,60; 1,58]. Es liegt kein signifikanter Effekt vor ($p = 0,9202$).

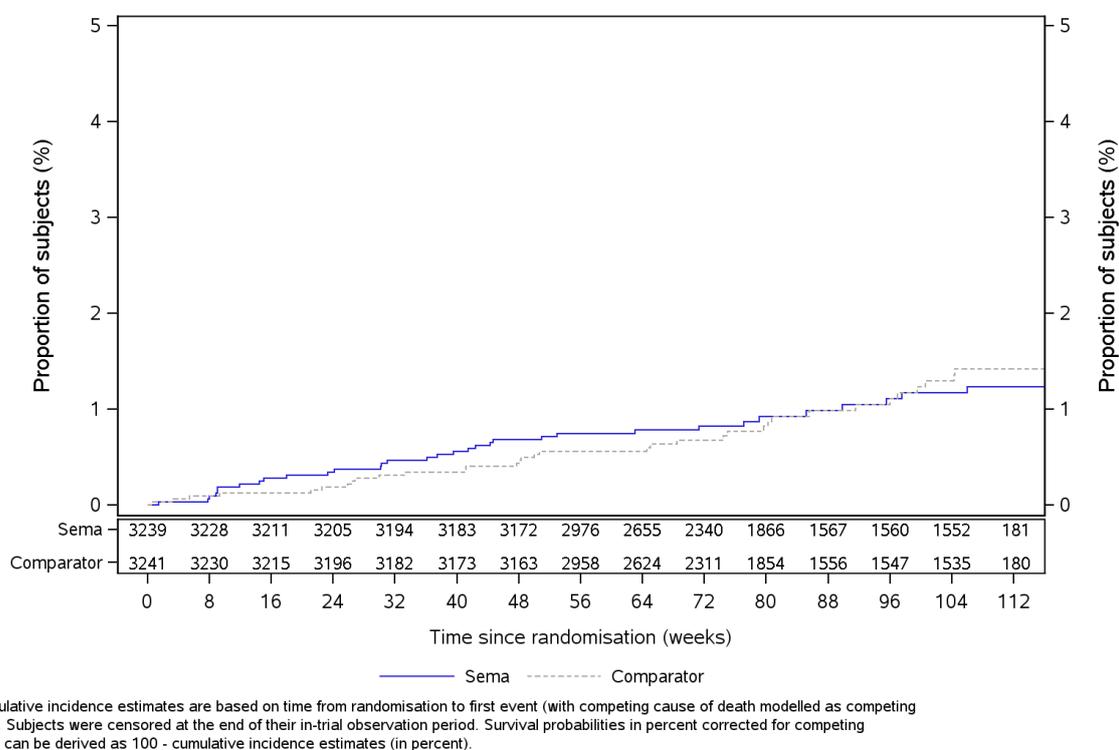


Abbildung 4-34: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-34). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Ergebnisse der Meta-Analyse beider Studien werden daher ebenfalls als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.2.6 Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz.</p> <p>Damit eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz vom EAC bestätigt wurde, mussten alle der Kriterien 1 bis 5 zutreffen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aufnahme in ein Krankenhaus aufgrund von Herzinsuffizienz als Primärdiagnose 2. Krankenhausaufenthalt von mindestens 24 h 3. Der Patient präsentiert sich mit dokumentierten neuen oder sich verschlechternden Symptomen einer Herzinsuffizienz, die mindestens eines der folgenden Symptome beinhalten: <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe (Ruhedyspnoe, Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe) • Verminderte Belastungstoleranz • Fatigue • Andere Symptome einer verschlechterten Durchblutung des Endorgans oder Volumenüberlastung 4. Objektiver Beleg einer neuen oder sich verschlechternden Herzinsuffizienz 5. Beginn oder Intensivierung einer spezifischen Therapie der Herzinsuffizienz, einschließlich mindestens einer der folgenden Therapieoptionen: <ul style="list-style-type: none"> • Intensivierung einer oralen diuretischen Therapie • Intravenöse diuretische oder vasoaktive Therapie • Mechanische oder chirurgische Intervention, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> - Mechanische Kreislaufunterstützung (z.B. intraaortale Ballonpumpe, kreislaufunterstützendes System) - Mechanischer Flüssigkeitsentzug (z.B. Ultrafiltration, Hämofiltration oder Dialyse) <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Ereignisse, die dem EAC zur Bewertung vorgelegt wurden, wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum.</p>
SUSTAIN 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Damit eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz vom EAC bestätigt wurde, mussten alle der Kriterien 1 bis 5 zutreffen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aufnahme in ein Krankenhaus aufgrund von Herzinsuffizienz als Primärdiagnose 2. Krankenhausaufenthalt von mindestens 24 h 3. Der Patient präsentiert sich mit neuen oder sich verschlechternden Symptomen einer Herzinsuffizienz, die mindestens eines der folgenden Symptome beinhalten: <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe (Ruhedyspnoe, Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe) • Verminderte Belastungstoleranz • Fatigue • Andere Symptome einer verschlechterten Durchblutung des Endorgans oder Volumenüberlastung 4. Objektiver Beleg einer neuen oder sich verschlechternden Herzinsuffizienz² 5. Beginn oder Intensivierung einer spezifischen Therapie der Herzinsuffizienz, einschließlich mindestens einer der folgenden Therapieoptionen: <ul style="list-style-type: none"> • Intensivierung einer oralen diuretischen Therapie • Intravenöse diuretische, inotrope oder vasodilatorische Therapie • Mechanische oder chirurgische Intervention, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> - Mechanische Kreislaufunterstützung (z.B. intraaortale Ballonpumpe, kreislaufunterstützendes System) - Mechanischer Flüssigkeitsentzug (z.B. Ultrafiltration, Hämofiltration oder Dialyse) <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Ereignisse, die dem EAC zur Bewertung vorgelegt wurden, wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum. Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen)</p>

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

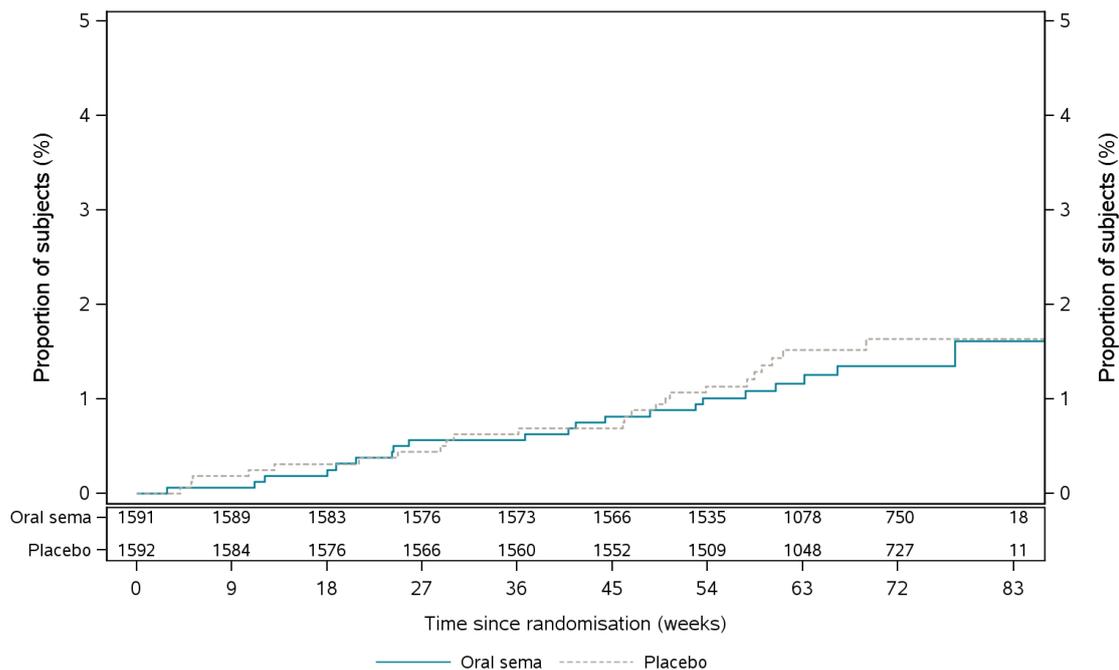
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR^{1,2} [95 %-KI]	p-Wert³
PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid oral	1.591	21 (1,3)	0,86 [0,48; 1,55]	0,6227
Placebo	1.592	24 (1,5)		
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.648	59 (3,58)	1,094 [0,756; 1,583]	0,6329
Placebo	1.649	54 (3,27)		
1: PIONEER 6: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: SUSTAIN 6: HR und 95 %-KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. 3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis PIONEER 6: <i>A-priori</i> -Analyse. SUSTAIN 6: <i>Post-hoc</i> -Analyse				

PIONEER 6

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 21 Patienten (1,3 %) unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung und bei 24 Patienten (1,5 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris erfolgt. Dies entspricht einem HR von 0,86 [0,48; 1,55]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,6227).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

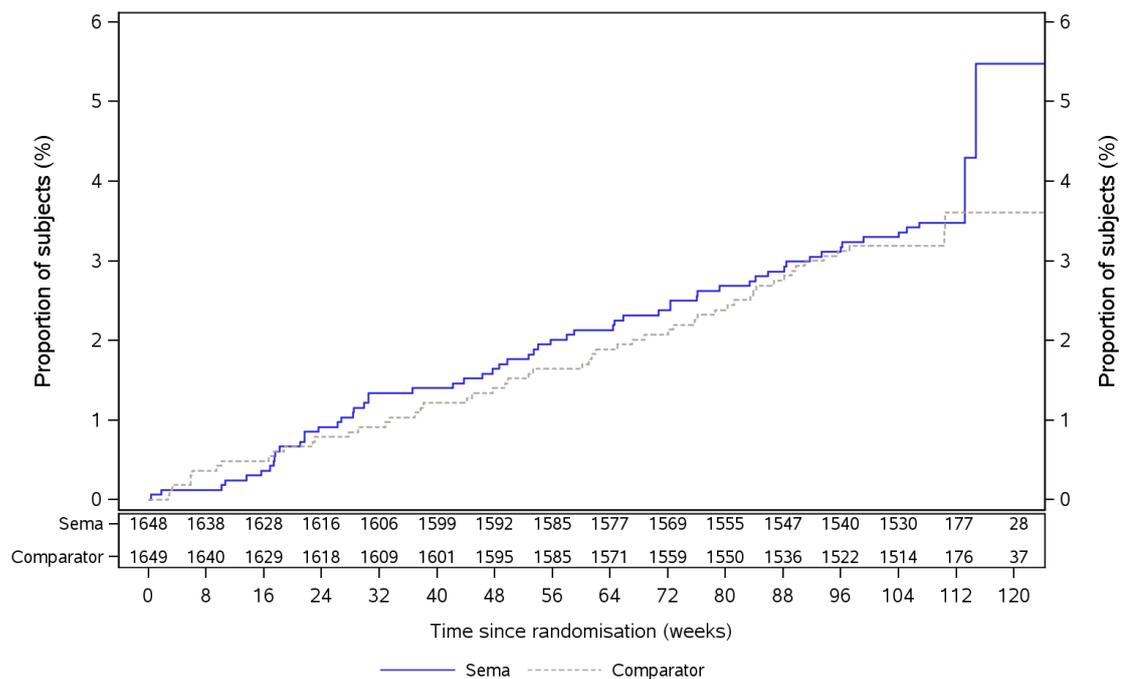
nn924/nn924-submission-package/germany
27SEP2019 11:18:22 - f_cif_tte_p6.sas/f_cif_morbid_hhf_p6.png

Abbildung 4-35: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-35). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

SUSTAIN 6

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



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

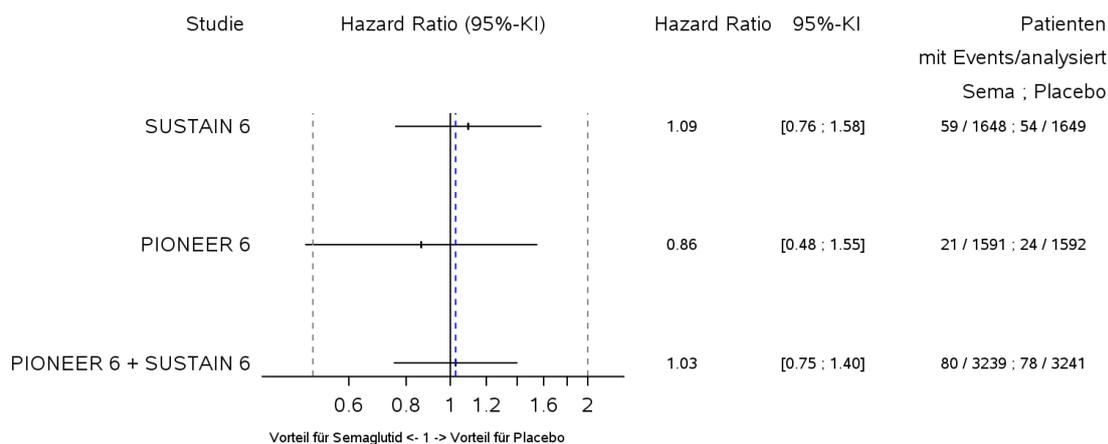
nr9924/nr9924-submission-package/germany
17JUN2020 11:28:16 - 1_of_the_06_add_sasr_of_mor_hmf_06_add.png

Abbildung 4-36: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 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



Heterogenität: I-quadrat = 0.0% , p = 0.4921
Test auf Gesamteffekt: p = 0.8677

Abbildung 4-37: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“; Semaglutid versus Placebo

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ aus der Meta-Analyse

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
(Meta-Analyse, FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid	3.239	80 (2,5)	1,03 [0,75; 1,40]	0,8677
Placebo	3.241	78 (2,4)		

1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer *Time-to-event* Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit (SUSTAIN 6 / PIONEER 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde.
2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test).
n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
Post-hoc Analyse				

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt, dass die Behandlungseffekte nicht gleichgerichtet sind (Abbildung 4-37). Die Heterogenität der Ergebnisse war bei $I^2 = 0,0 \%$ nicht signifikant. Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) erfolgte bei 80 Patienten (2,5 %) unter Semaglutid + SoC und bei 78 Patienten (2,4 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Dies entspricht einem HR von 1,03 [0,75; 1,40]. Es liegt kein signifikanter Effekt vor ($p = 0,8677$).

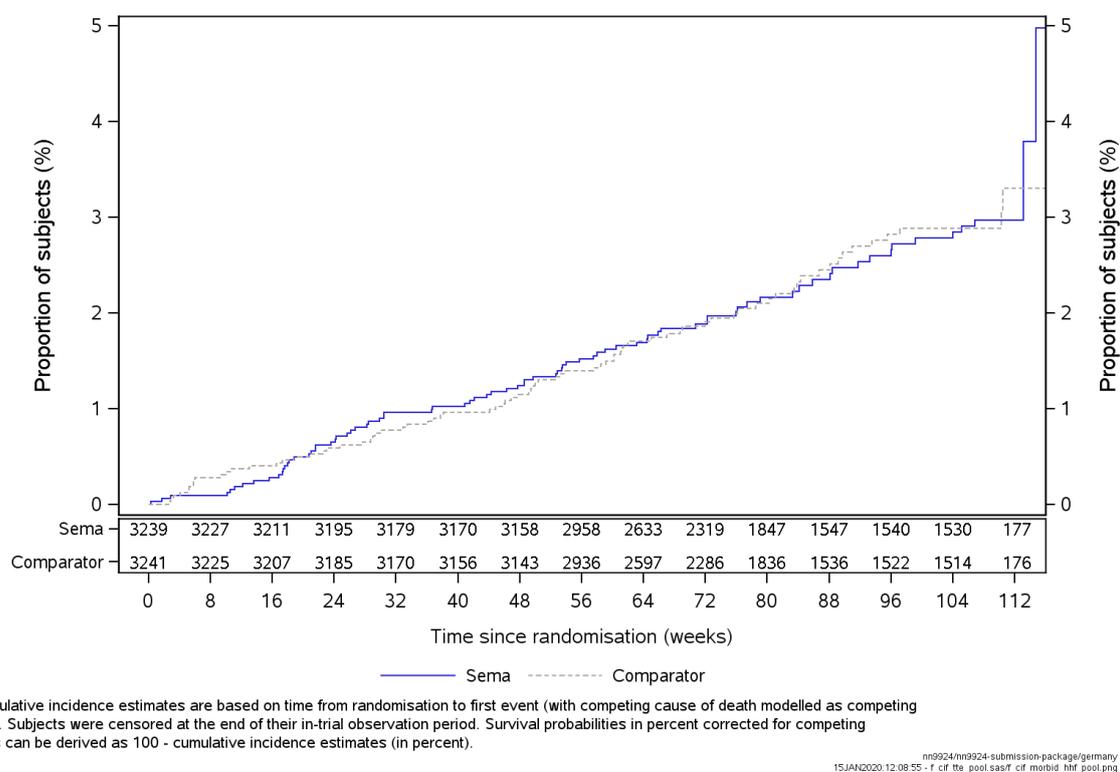


Abbildung 4-38: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-38). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Ergebnisse der Meta-Analyse beider Studien werden daher ebenfalls als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.2.7 Koronare Revaskularisierung– RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von „koronare Revaskularisierung“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 6	Dieser Endpunkt wurde in der Studie PIONEER 6 nicht erhoben.
SUSTAIN 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten koronaren Revaskularisierung. Eine koronare Revaskularisierung ist eine perkutane koronare Intervention (PCI) oder ein offener chirurgischer Eingriff, der dazu dient, die Durchblutung des Myokards zu verbessern. PCI war definiert als das Einsetzen eines angioplastischen Führungsdrahts, Ballons oder einer anderen Vorrichtung (z.B. Stent, Atherektomie-Katheter, Brachytherapie-Vorrichtung oder Thrombektomie-Katheter) in eine native Koronararterie oder koronares Arterienbypass-Transplantat zur mechanischen koronaren Revaskularisierung. Der Gebrauch von intravaskulärem Ultraschall, fraktioneller Flussreserve (FFR) oder das Einführen eines Führungsdrahtes zur Feststellung der Schwere einer koronaren Läsion wurde nicht als PCI gewertet.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Ereignisse, die dem EAC zur Bewertung vorgelegt wurden, wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum. Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen)</p>

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 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „koronare Revaskularisierung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER 6	Nicht zutreffend.					
SUSTAIN 6	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten koronaren Revaskularisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Koronare Revaskularisierung (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR¹ [95 %-KI]	p-Wert²
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.591	70 (4,2)	0,67 [0,50; 0,91]	0,0101
Placebo	1.592	103 (6,2)		
1: Hazard-Ratio und 95 %-KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis <i>Post-hoc-Analyse</i>				

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 70 Patienten (4,2 %) unter Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung und bei 103 Patienten (6,2 %) unter Placebo + SoC mindestens eine koronare Revaskularisierung vorgenommen worden. Dies entspricht einem HR von 0,67 [0,50; 0,91]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,0101) zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC. So war das Risiko für eine koronare Revaskularisierung mit Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung 33 % geringer als unter Placebo + SoC.

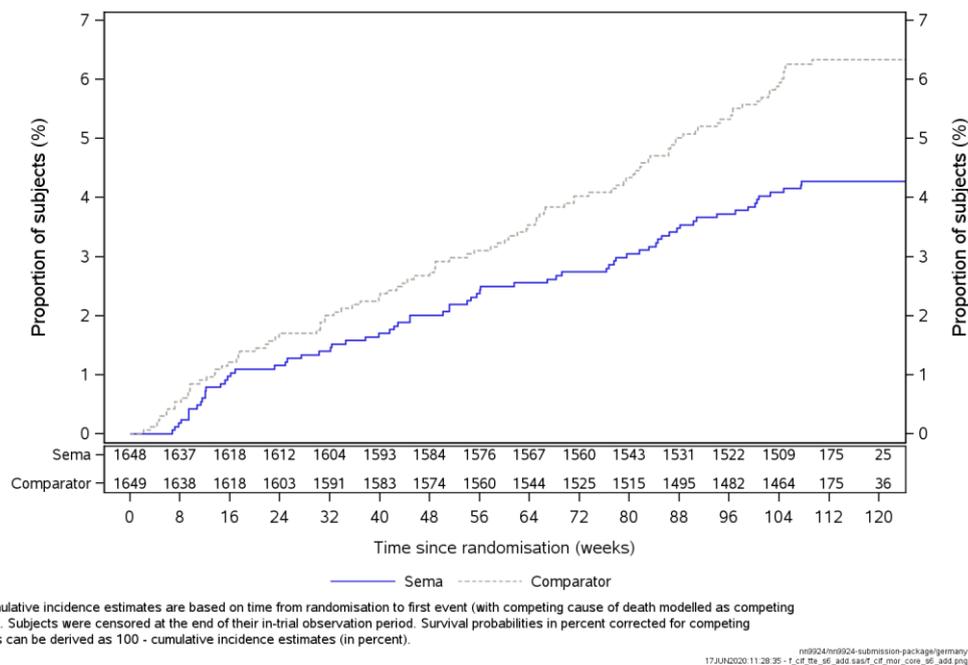


Abbildung 4-39: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten koronaren Revaskularisierung“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

Anhand der kumulativen Inzidenz zeigt sich ca. ab Woche 16 für das Auftreten der ersten EAC-bestätigten koronaren Revaskularisierung ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid s.c. + SoC und Placebo + SoC zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC (siehe Abbildung 4-39).

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

Meta-Analyse

Für diesen Endpunkt liegt ausschließlich das Ergebnis der direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 auf den deutschen Versorgungskontext wurde im Dossier zur Nutzenbewertung von Semaglutid s.c. (Ozempic®) und der Stellungnahme geprüft. Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404) [11].

4.3.1.3.1.2.8 Neue oder sich verschlechternde Nephropathie– RCT

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Neue oder sich verschlechternde Nephropathie“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 6	Dieser Endpunkt wurde in der Studie PIONEER 6 nicht erhoben.
SUSTAIN 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten, neu auftretenden oder sich verschlechternden Nephropathie. Neue oder sich verschlechternde Nephropathie war definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neu auftretende, persistente Makroalbuminurie (> 300 mg in 24 h-Sammelurin oder > 300 mg / g Kreatinin in einer Stichprobe) • Andauernde Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und Kreatinin-Clearance (MDRD (<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>) ≤ 45 mL/min/1,73 m²) oder • Kontinuierliche Nierenersatztherapie (ohne akute reversible Ursache) oder • Tod durch akutes Nierenversagen. <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Ereignisse, die dem EAC zur Bewertung vorgelegt wurden, wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum. Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen).</p>

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 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER 6	Nicht zutreffend.					
SUSTAIN 6	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ ist somit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Nephropathie (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR¹ [95 %-KI]	p-Wert²
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.648	62 (3,76)	0,609 [0,444; 0,837]	0,0022
Placebo	1.649	100 (6,06)		
1: Hazard-Ratio und 95 %-KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis <i>Post-hoc-Analyse</i>				

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 62 Patienten (3,76 %) unter Behandlung mit Semaglutid s.c. + SoC im Vergleich zu 100 Patienten (6,06 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC mindestens eine neue oder sich verschlechternde Nephropathie aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,609 [0,444; 0,837] zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p = 0,0022$). So ist das Risiko eine neue oder sich verschlechternde Nephropathie zu erleiden bei Behandlung mit Semaglutid s.c. + SoC um 40 % geringer als bei Behandlung mit Placebo + SoC.

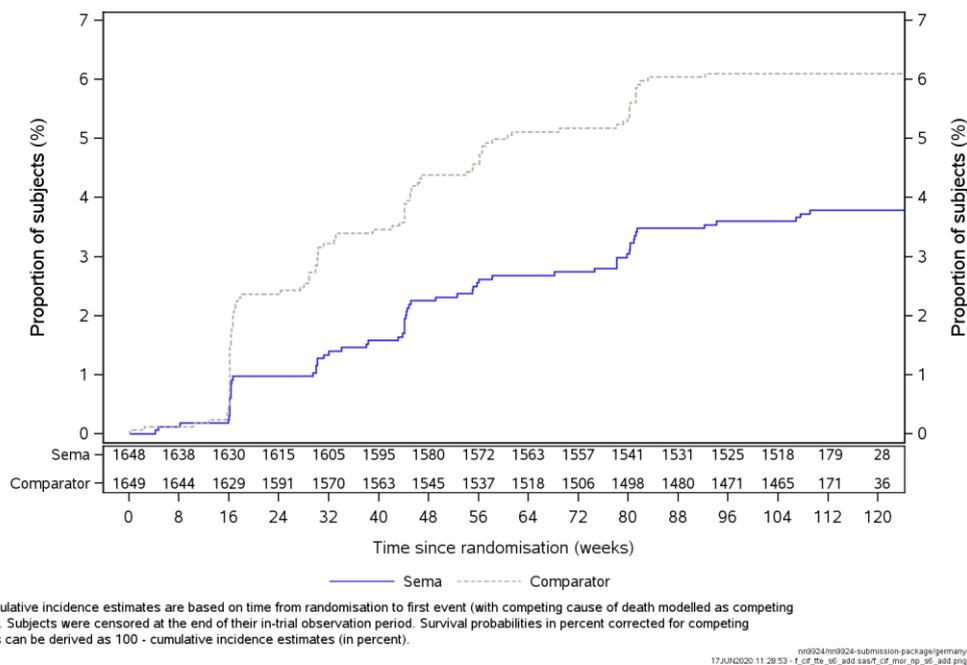


Abbildung 4-40: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

Anhand der kumulativen Inzidenz zeigt sich ca. ab Woche 16 für das Auftreten der ersten EAC-bestätigten Nephropathie ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid s.c. + SoC und Placebo zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC (siehe Abbildung 4-40).

Analyse der einzelnen Zielereignisse

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die einzelnen Zielereignisse des Endpunkts „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Nephropathie (adjudiziert) nach Zielereignissen				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
Hauptanalyse (FAS, <i>in-trial</i>)				
Makroalbuminurie (> 300 mg/g/24h)				
Semaglutid s.c.	1.648	44 (2,67)	0,54 [0,37; 0,77]	0,0008
Placebo	1.649	81 (4,91)		
Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und MDRD ≤ 45 mL/min/1,73 m²				
Semaglutid s.c.	1.648	18 (1,09)	1,28 [0,64; 2,58]	0,4843
Placebo	1.649	14 (0,85)		

Nephropathie (adjudiziert) nach Zielereignissen				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
Kontinuierliche Nierenersatztherapie				
Semaglutid s.c.	1.648	11 (0,67)	0,91 [0,40; 2,07]	0,8266
Placebo	1.649	12 (0,73)		
Tod durch akutes Nierenversagen				
Semaglutid s.c.	1.648	0 (0,0)	n.a.	n.a.
Placebo	1.649	0 (0,0)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test).				
Post-hoc Analyse				

Die Analyse der einzelnen Zielereignisse des Endpunktes „Neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC (HR: 0,54 [0,37 0,77], p = 0,0008) für das Auftreten einer Makroalbuminurie. Für die Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und für die kontinuierliche Nierenersatztherapie zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Kein Patient verstarb während der Studie an akutem Nierenversagen.

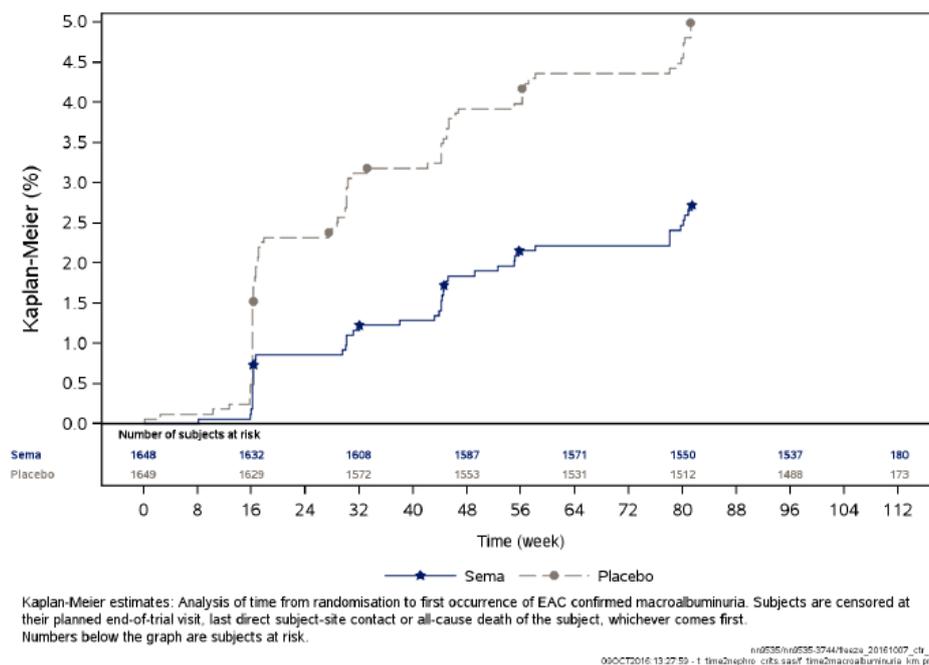


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Makroalbuminurie“ für die Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, in-trial)

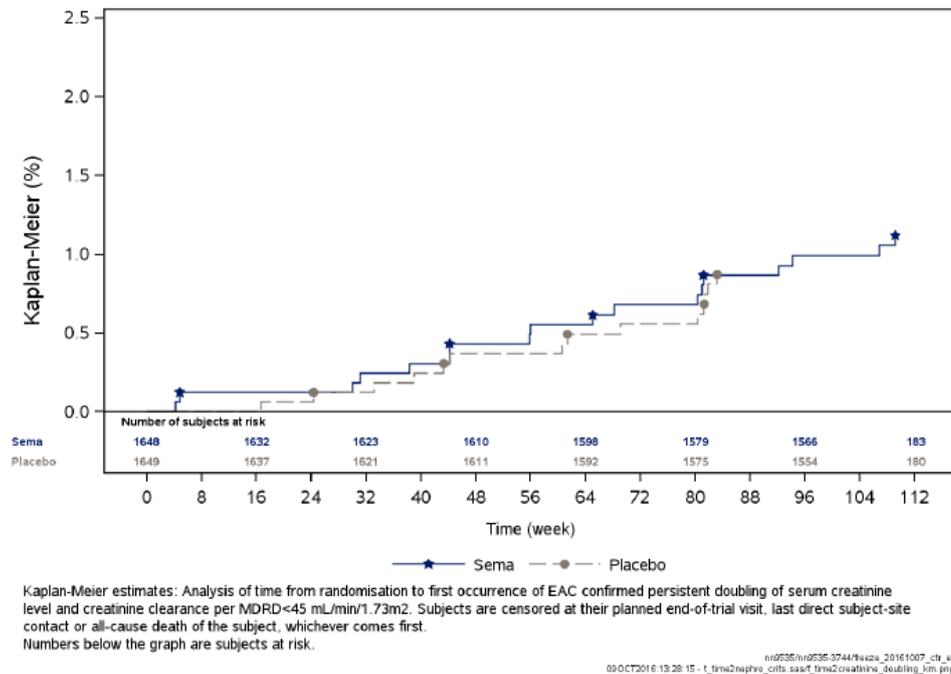


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und $\text{MDRD} \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ “ für die Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

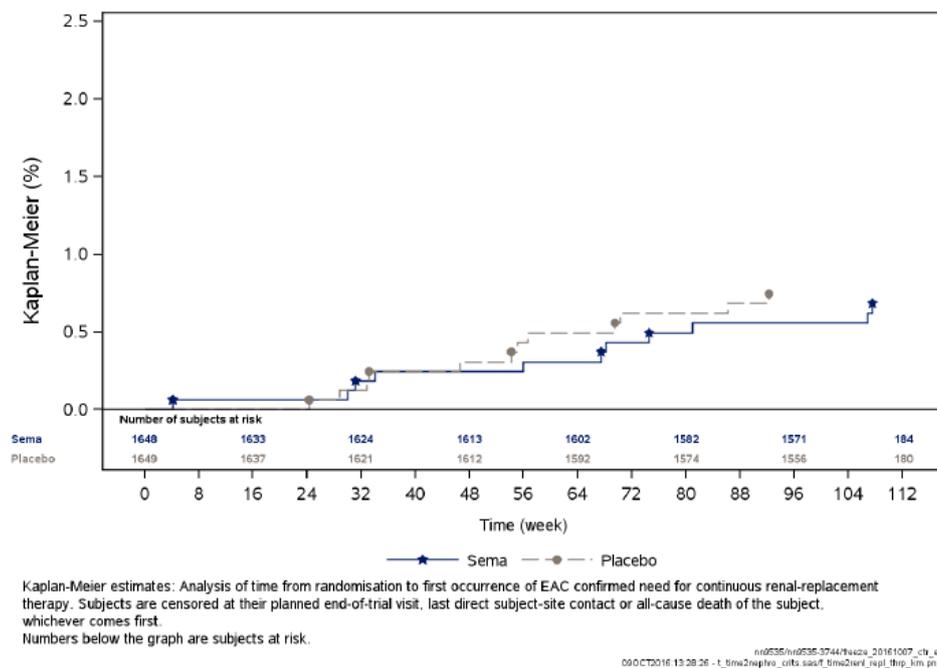


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten kontinuierlichen Nierenersatztherapie“ für die Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

Anhand der Kaplan-Meier-Kurve zeigt sich ca. ab Woche 16 für das Auftreten der ersten EAC-bestätigten Makroalbuminurie ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid s.c. + SoC und Placebo + SoC zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC (siehe Abbildung 4-41).

Die zu den Endpunkten „Auftreten der ersten EAC-bestätigten Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und MDRD ≤ 45 mL/min/1,73 m²“ und „Auftreten der ersten kontinuierliche Nierenersatztherapie“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-42 und Abbildung 4-43).

Kein Patient verstarb während der Studie an akutem Nierenversagen.

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

Meta-Analyse

Für diesen Endpunkt liegt ausschließlich das Ergebnis der direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.2.9 Komplikationen bei diabetischer Retinopathie– RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 6	Dieser Endpunkt wurde in der Studie PIONEER 6 als Sicherheitsendpunkt erhoben. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2.1 beschrieben.
SUSTAIN 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie.</p> <p>Das Auftreten der ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie war definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation oder • Glaskörperblutung oder • Behandlung mit intravitrealen Agenzien oder

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> Diabetes-bedingte Erblindung (definiert als visuelle Aktivität nach Snellen-Skala $\leq 20/200$ [6/60]) oder Gesichtsfeld $< 20^\circ$ im besseren Auge und mit bestmöglicher Korrektur) <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Ereignisse, die dem EAC zur Bewertung vorgelegt wurden, wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und des <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraums. Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen).</p>

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 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER 6	Nicht zutreffend.					
SUSTAIN 6	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

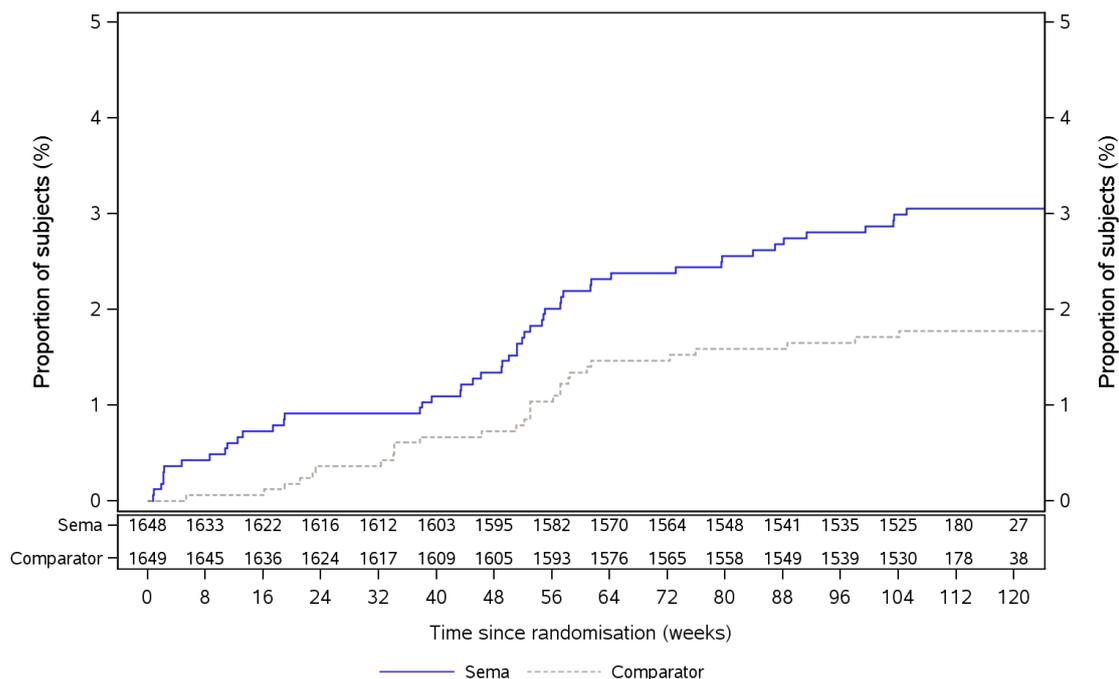
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ ist somit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die „Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Komplikation diabetischer Retinopathie (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR¹ [95 %-KI]	p-Wert²
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.648	50 (3,03)	1,733	0,0184
Placebo	1.649	29 (1,76)	[1,097; 2,739]	
1: Hazard-Ratio und 95 %-KI berechnet mittels Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis <i>Post-hoc-Analyse</i>				

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 50 Patienten (3,03 %) mit Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung und 29 Patienten (1,76 %) mit Placebo + SoC mindestens eine Komplikation diabetischer Retinopathie aufgetreten. Dies entspricht einem HR [95 % KI] von 1,733 [1,097; 2,739] zuungunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,0184).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

nn9924/m9924-submission-package/germany
17JUN2020.11:29:12 - f_cif_the_s6_add_sasr_cif_mor_dret_s6_add.png

Abbildung 4-44: Kumulative Inzidenz für die „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

Anhand der kumulativen Inzidenz zeigt sich ab Studienbeginn für das Auftreten der ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid s.c. + SoC und Placebo + SoC zuungunsten von Semaglutid.

Das Auftreten diabetischer Retinopathie wurde in SUSTAIN 6 explizit untersucht. Hierbei wurden die Einzelereignisse „Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation“ oder „Glaskörperblutung“ oder „Behandlung mit intravitrealen Agenzien“ oder „Diabetes-bedingte Erblindung“ erhoben. Eine Retinopathie ist bei früher Diagnose in der Regel behandelbar und insgesamt trat nur eine sehr geringe Anzahl Diabetes-bedingter Erblindungen auf. In der folgenden Tabelle 4-67 ist das Auftreten der Einzelkomponenten des Endpunkts dargestellt.

Analyse der einzelnen Zielkomponenten

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die einzelnen Zielkomponenten des Endpunkts „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Komplikationen diabetischer Retinopathie (adjudiziert) nach Zielereignissen				
Behandlung	N	n (%)	HR¹ [95 %-KI]	p-Wert²
Hauptanalyse (FAS, <i>in-trial</i>)				
Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation				
Semaglutid s.c.	1.648	38 (2,31)	1,91 [1,11; 3,28]	0,0193
Placebo	1.649	20 (1,21)		
Glaskörperblutung				
Semaglutid s.c.	1.648	16 (0,97)	2,29 [0,94; 5,57]	0,0673
Placebo	1.649	7 (0,42)		
Behandlung mit intravitrealen Agenzien				
Semaglutid s.c.	1.648	16 (0,97)	1,23 [0,59; 2,56]	0,5793
Placebo	1.649	13 (0,79)		
Diabetes-bedingte Erblindung				
Semaglutid s.c.	1.648	5 (0,30)	5,01 [0,59; 42,88]	0,1413
Placebo	1.649	1 (0,06)		
1: Hazard-Ratio und 95 %-KI berechnet mittels Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis <i>Post-hoc</i> Analyse				

Die Analyse der einzelnen Zielereignisse des Endpunktes „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ zeigt, dass der signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wahrscheinlich hauptsächlich auf den Ereignissen „Notwendigkeit einer Photokoagulation“ und „Glaskörperblutung“ beruht, wobei nur bei ersterem eine statistische Signifikanz erreicht wurde. Dennoch zeigte Semaglutid s.c. in allen Einzelkomponenten eine numerische Unterlegenheit gegenüber Placebo. Insgesamt wurde nur eine sehr geringe Anzahl Diabetes-bedingter Erblindungen beobachtet.

Diabetes-bedingte Erblindung gemäß EAC-Kriterien trat unter Behandlung mit Semaglutid s.c. + SoC bei fünf Patienten (0,3 %) und bei Therapie mit Placebo + SoC bei einem Patienten (0,1 %) auf [72]. Eine Diabetes-bedingte Erblindung war dabei definiert als eine Sehschärfe nach Snellen von oder unter 20/200 [6/60] und einem Gesichtsfeld von 20° oder kleiner, beides jeweils im besseren Auge festgestellt. Für die sechs während der Studie erblindeten Patienten wurden nach Ende der Studie weitere Daten einschließlich einer Untersuchung des Sehvermögens erhoben. Basierend auf den letzten verfügbaren Daten zeigten drei der mit Semaglutid s.c. + SoC behandelten Patienten in Nachuntersuchungen eine klinisch signifikante Verbesserung des Sehvermögens und wurden gemäß EAC-Definition nicht länger als blind eingestuft (Patient 1 nach 18 Monaten, Patient 2 nach 2 Jahren und Patient 3 nach 21 Tagen nach dem ersten Ereignis). Für die beiden anderen mit Semaglutid s.c. + SoC behandelten Patienten liegen keine *Follow-Up*-Daten zum Sehvermögen vor. Es gab also unter den mit Semaglutid s.c. + SoC behandelten Patienten, für die *Follow-Up*-Daten erhoben werden konnten, keinen Fall von irreversibler Blindheit oder langfristigem Verlust der Sehschärfe. Der eine Patient, bei dem unter Placebo + SoC eine Diabetes-bedingte EAC-bestätigte Erblindung auftrat, war auch in einer erneuten Untersuchung 16 Tage nach dem Ereignis gemäß EAC-Kriterien nach der ersten Diagnose per Definition weiterhin blind.

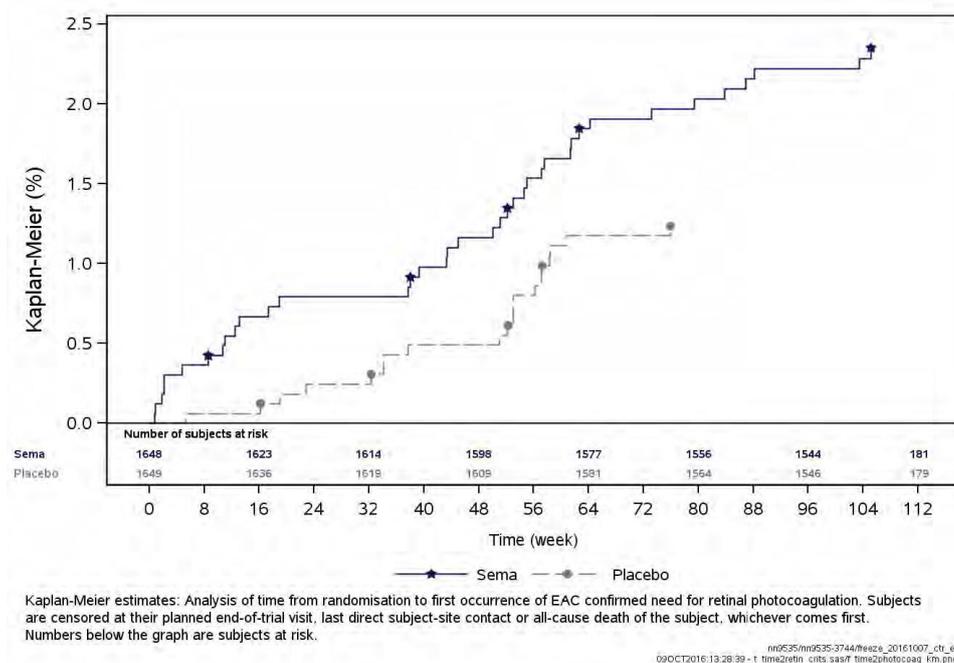


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

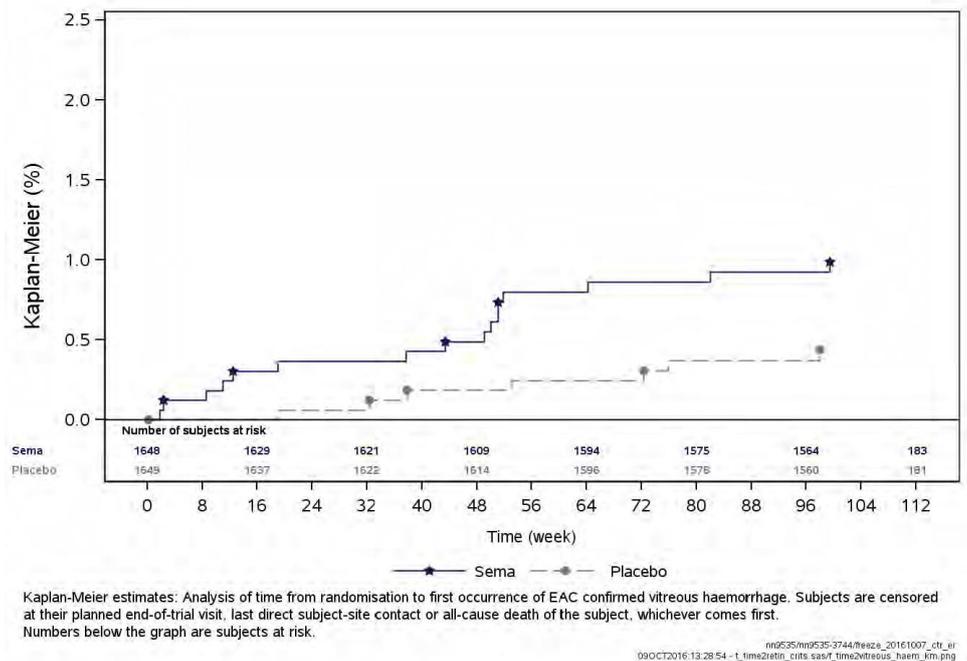


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Glaskörperblutung“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

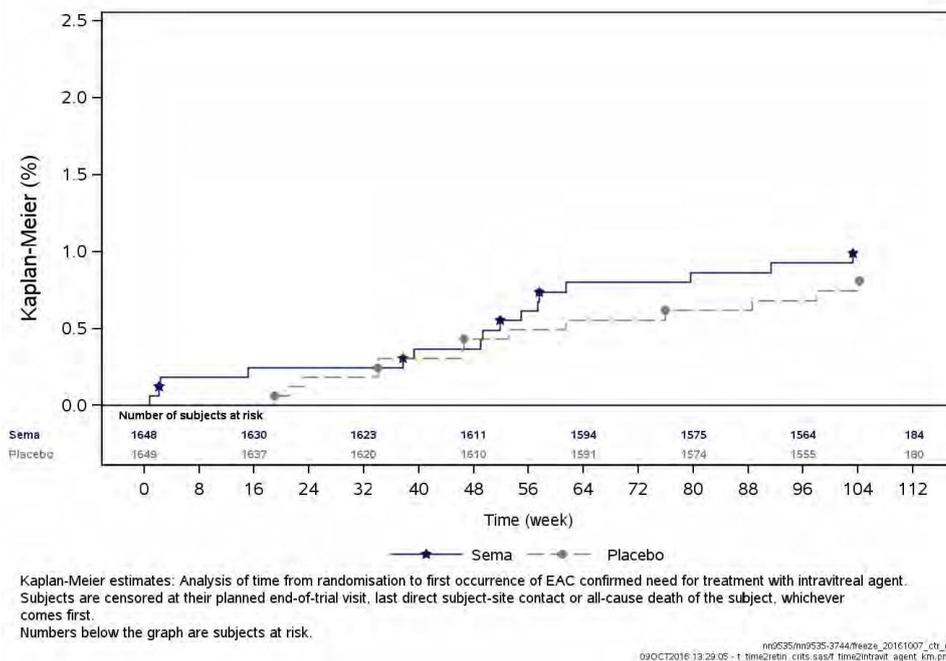


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Behandlung mit intravitrealen Agenzien“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

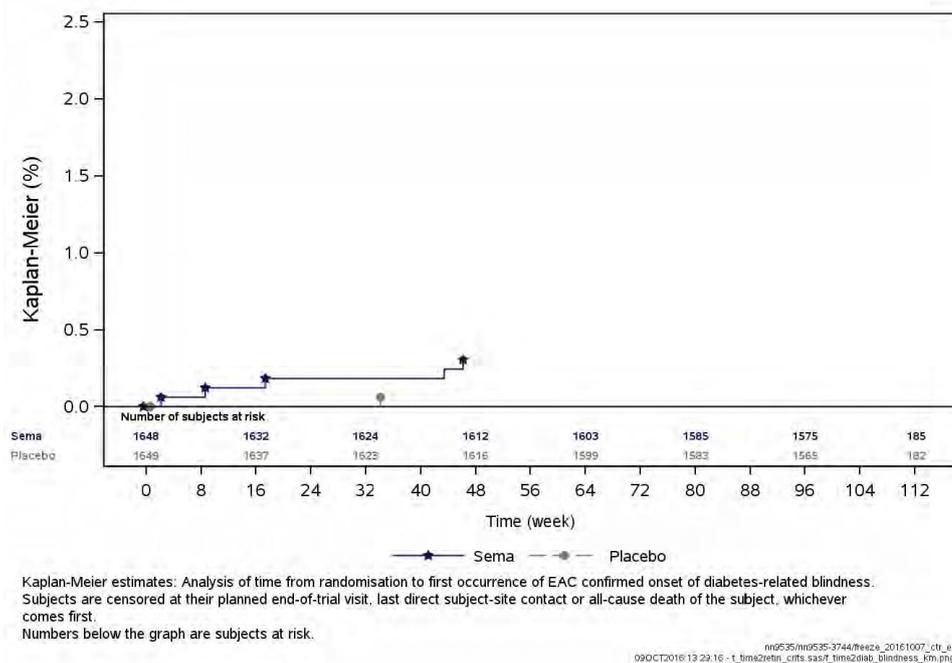


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Diabetes-bedingten Erblindung“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (FAS, *in-trial*)

Anhand der Kaplan-Meier-Analyse zeigt sich ab Studienbeginn für das Auftreten der ersten EAC-bestätigten Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation sowie das Auftreten der ersten EAC-bestätigten Glaskörperblutung ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid s.c. + SoC und Placebo + SoC zuungunsten von Semaglutid s.c. + SoC (siehe Abbildung 4-45 und Abbildung 4-46). Die zum Endpunkt „Auftreten der ersten EAC-bestätigten Behandlung mit intravitrealen Agenzien“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-47). In der gesamten Studie wurde nur eine sehr geringe Anzahl von Fällen Diabetes-bedingter Erblindungen beobachtet, die alle im Zeitraum bis Woche 48 auftraten (siehe Abbildung 4-48).

Zusammenhang zwischen Retinopathie und Vorerkrankungen

In der Studie SUSTAIN 6 waren Patienten mit einer neuen oder sich verschlechternden diabetischen Retinopathie charakterisiert durch vorbestehende Komplikationen einer diabetischen Retinopathie vor Studienbeginn, einem höheren Ausgangs-HbA_{1c}-Wert und ein größerer Anteil dieser Patienten wurde mit Insulin behandelt. 66 Patienten (83,5 %) der insgesamt 79 Patienten mit Komplikationen einer diabetischen Retinopathie hatten eine vorbestehende Retinopathie [72]. Dieses Verhältnis war in beiden Behandlungsarmen ähnlich. 42 Patienten (84 %) unter Behandlung mit Semaglutid s.c. + SoC und 24 Patienten (82,8 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC mit einer neuen oder sich verschlechternden Retinopathie während der Studie hatten vor Studienbeginn bereits eine vorbestehende Retinopathie (Abbildung 4-49).

So trat insgesamt nur bei 9 Patienten ohne diabetische Retinopathie in der Vorgeschichte eine Komplikation diabetischer Retinopathie auf. Bei den nicht vorerkrankten Patienten zeigte sich auch kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid s.c. + SoC und Placebo + SoC. So erlitten in dieser Teilpopulation 5 Patienten, die mit Semaglutid s.c. + SoC behandelt wurden bzw. 4 Patienten unter der Therapie mit SoC + Placebo während der Studie eine Komplikation diabetischer Retinopathie. Bei 4 Patienten mit Ereignis lag keine Information über die Vorgeschichte bezüglich diabetischer Retinopathie vor (siehe Abbildung 4-49).

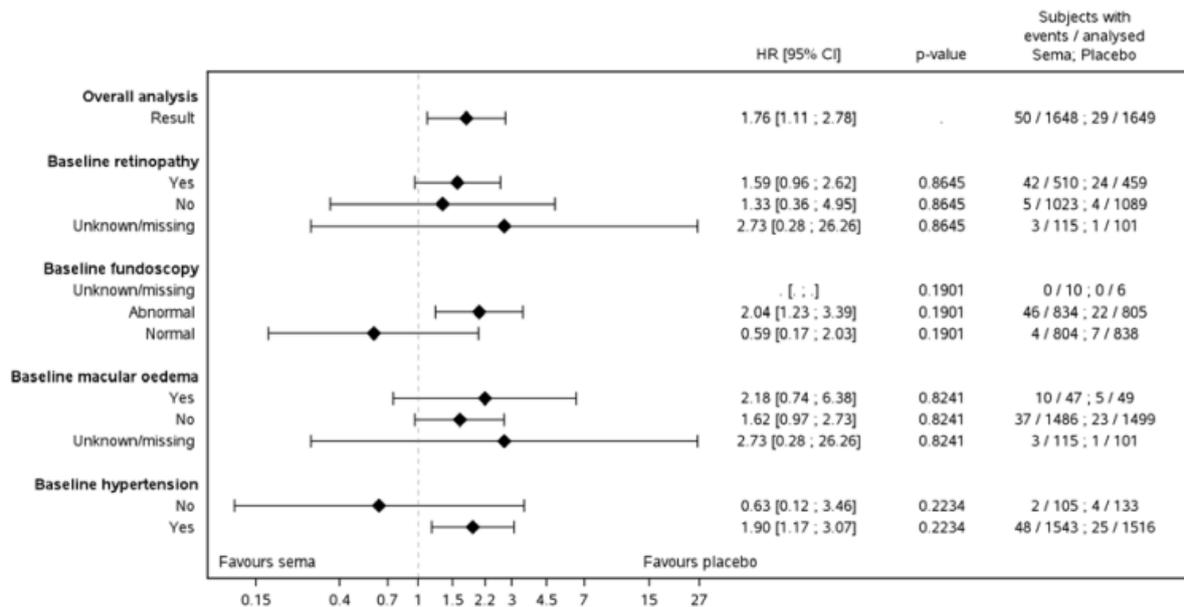
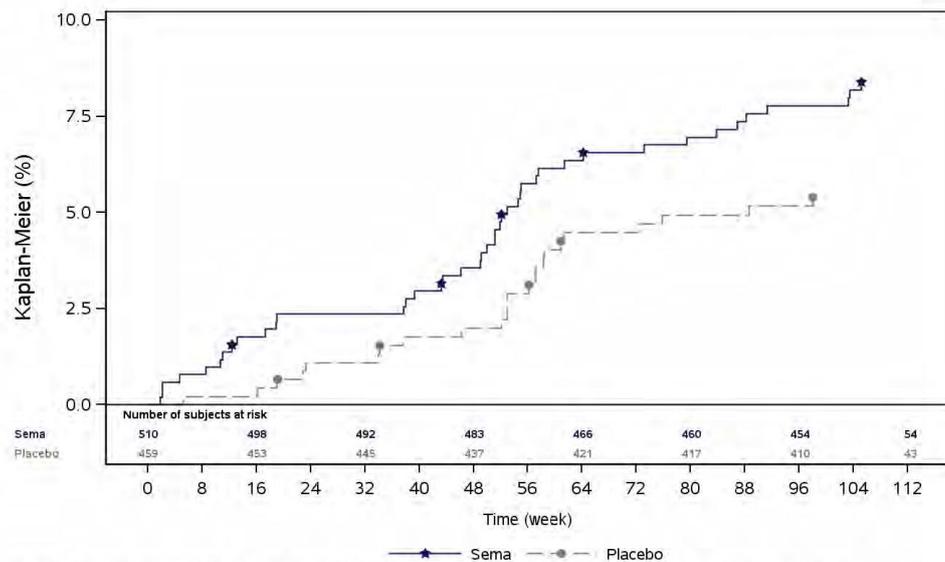


Abbildung 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die „Zeit bis zum ersten Auftreten einer EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie“ (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

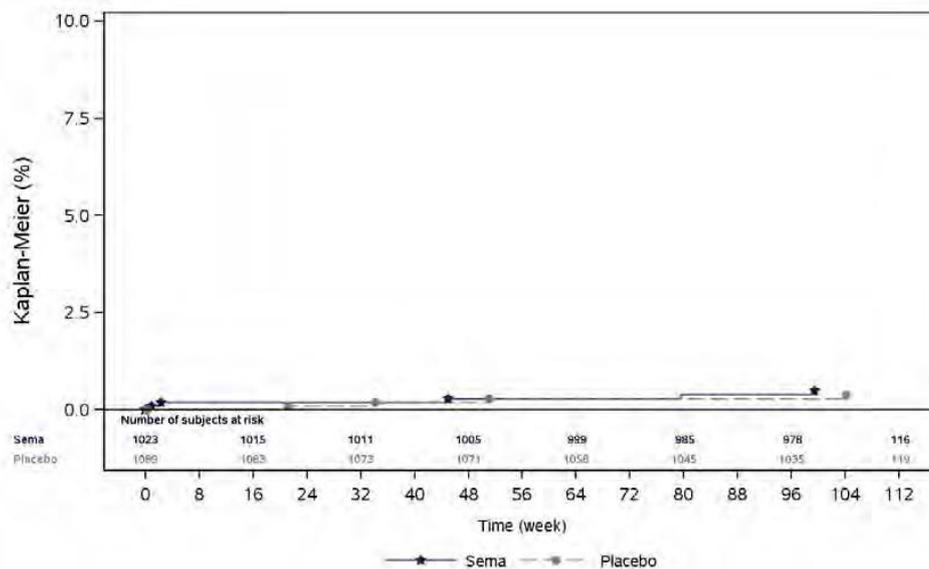
In den folgenden Abbildungen sind die Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit und ohne Retinopathie in der Vorgeschichte für eine neue oder sich verschlechternde Komplikation diabetischer Retinopathie während der Studie dargestellt.



Kaplan-Meier estimates: Analysis of time from randomisation to first retinal photocoagulation or treatment with intravitreal agents, vitreous haemorrhage or onset of diabetes-related blindness. Subjects are censored at their planned end-of-trial visit, last direct subject-site contact or all-cause death of the subject, whichever comes first. Numbers below the graph are subjects at risk.

nr0535/mr0535-3744/keze_20161007_ctf_er
09OCT2016:15:03:47 - ct_time2microu_subgrp_sas7_time2retin_retin_km3.png

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie für Patienten mit Retinopathie in der Vorgeschichte“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)



Kaplan-Meier estimates: Analysis of time from randomisation to first retinal photocoagulation or treatment with intravitreal agents, vitreous haemorrhage or onset of diabetes-related blindness. Subjects are censored at their planned end-of-trial visit, last direct subject-site contact or all-cause death of the subject, whichever comes first. Numbers below the graph are subjects at risk.

nr0535/mr0535-3744/keze_20161007_ctf_er
09OCT2016:15:03:41 - ct_time2microu_subgrp_sas7_time2retin_retin_km1.png

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für die „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten Komplikation diabetischer Retinopathie für Patienten ohne Retinopathie in der Vorgeschichte“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

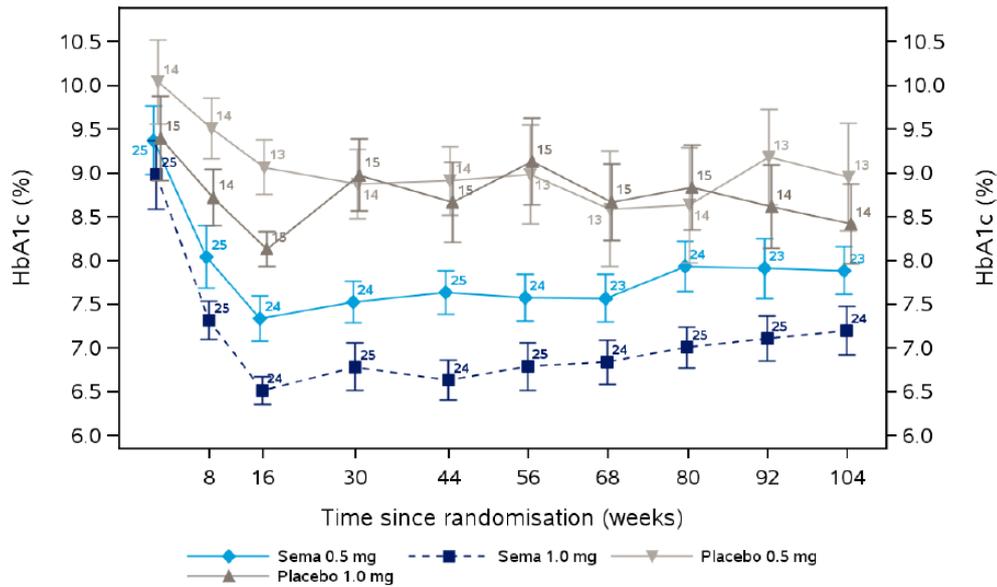
Anhand der Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich für Patienten mit diabetischer Retinopathie in der Vorgeschichte schon ab Studienbeginn für das Auftreten der ersten EAC-bestätigten Retinopathie-Komplikation ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid s.c. + SoC und Placebo + SoC zuungunsten von Semaglutid s.c. + SoC (siehe Abbildung 4-50). Für Patienten ohne Retinopathie in der Vorgeschichte zeigt sich dagegen kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 4-51).

Zusammenhang zwischen Retinopathie und Senkung des HbA_{1c}

Fortgeschrittenes Alter, die Dauer der Diabetes-Erkrankung, unzureichende glykämische Kontrolle, die Therapie mit Insulin sowie eine Vorgeschichte von Retinopathien sind bekannte Risikofaktoren für das Auftreten einer neuen oder sich verschlechternden diabetischen Retinopathie [103, 104]. Diese Risikofaktoren kennzeichnen auch die Patientenpopulation der Studie SUSTAIN 6. Darüber hinaus kann eine schnelle Verbesserung der glykämischen Kontrolle in Verbindung mit den weiteren oben genannten Faktoren mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie verbunden sein [105, 106]. Langfristig betrachtet, insbesondere bei Patienten mit einem hohen Ausgangs-HbA_{1c}-Wert, kann eine adäquate glykämische Kontrolle jedoch die Progression von Retinopathien verlangsamen [103, 107]. Dieser Zusammenhang wurde auch bei schneller Verbesserung der glykämischen Kontrolle in der Schwangerschaft, nach bariatrischer Chirurgie oder einer intensivierten Insulin-Therapie beobachtet [72].

Die Analyse der mittleren HbA_{1c}-Werte der Patienten mit und ohne EAC-bestätigte Komplikationen einer diabetischen Retinopathie verdeutlicht, dass auch in der Studie SUSTAIN 6 ein Zusammenhang zwischen der Verbesserung der glykämischen Kontrolle und dem Auftreten von Komplikationen einer Retinopathie wahrscheinlich ist. So war bei Patienten mit Retinopathie die Senkung des HbA_{1c}-Wertes zu Beginn der Studie stärker. Dieser Unterschied war sowohl für Patienten unter Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung als auch unter Placebo + SoC zu beobachten; unter Semaglutid s.c. wurde jedoch insgesamt eine stärkere Senkung des HbA_{1c}-Wertes beobachtet (Abbildung 4-52 und Abbildung 4-53). In der Gesamtpopulation hatten mit Semaglutid s.c. + SoC behandelte Patienten eine stärkere HbA_{1c}-Senkung als unter Behandlung mit Placebo + SoC nach 104 Wochen. Unter 0,5 mg Semaglutid-Behandlung wurde der HbA_{1c} um -1,1 % gesenkt, unter 1 mg Semaglutid um -1,4 % und unter beiden entsprechenden Behandlungen Placebo + SoC jeweils um -0,4 %. Die Reduktionen im HbA_{1c}-Wert unter Semaglutid 0,5 mg bzw. 1 mg lagen bei -1,9 % bzw. -2,5 % zu Woche 16, unter Behandlung mit 0,5 mg und 1 mg Placebo + SoC waren es zum gleichen Zeitpunkt -0,9 % bzw. -1,3 %.

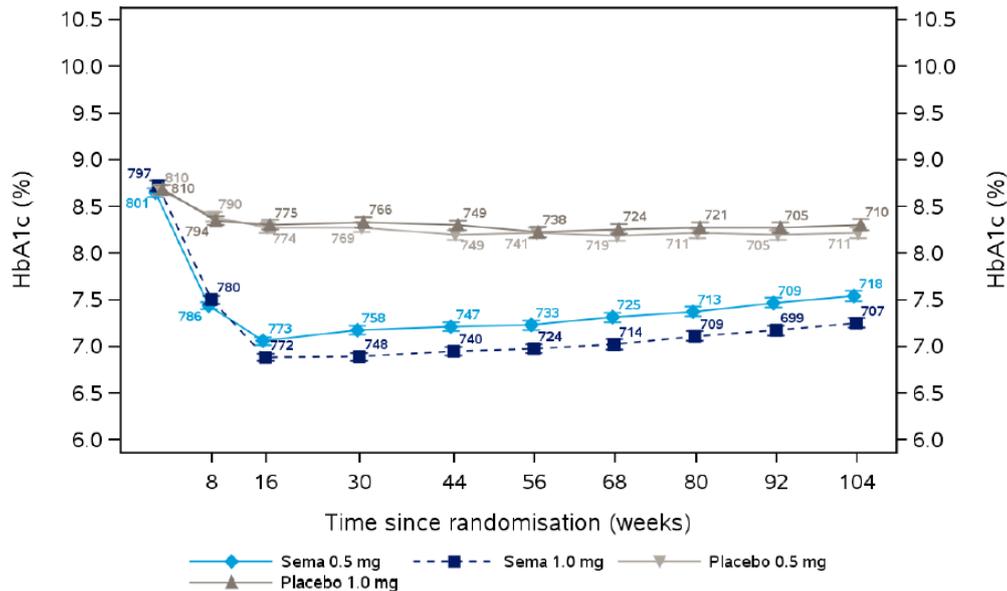
In den folgenden Abbildungen ist die Senkung des HbA_{1c}-Wertes über den Studienverlauf bei Patienten mit und ohne EAC-bestätigter Retinopathie dargestellt.



Observed 'in-trial' data. Group means (+/-error bars). Error bars are SD/sqrt(n) and numbers shown are number of subjects contributing to the summaries.

nr9535/nr9535-3744/figure_20161007_cb_ei
09OCT2016:12:52:09 - t_desc_cont_hba1c_retin/t_desc_mean_hba1c_retin_yes.png

Abbildung 4-52: Mittlerer HbA_{1c}-Wert über Zeit (Baseline bis Woche 104) bei Patienten mit EAC-bestätigter Retinopathie (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)



Observed 'in-trial' data. Group means (+/-error bars). Error bars are SD/sqrt(n) and numbers shown are number of subjects contributing to the summaries.

nr9535/nr9535-3744/figure_20161007_cb_ei
09OCT2016:12:52:14 - t_desc_cont_hba1c_retin/t_desc_mean_hba1c_retin_no.png

Abbildung 4-53: Mittlerer HbA_{1c}-Wert über Zeit (Baseline bis Woche 104) bei Patienten ohne EAC-bestätigter Retinopathie (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

Ein Vergleich der Inzidenzraten für Komplikationen diabetischer Retinopathie, stratifiziert nach dem Ausmaß der HbA_{1c}-Senkung zu Woche 16 für Patienten mit und ohne bestehende Retinopathie zu Baseline ist in Abbildung 4-54 dargestellt [72]. Für Patienten mit bestehender Retinopathie zeigte sich für Semaglutid s.c. + SoC eine ähnliche Verteilung der Inzidenzraten wie für Placebo + SoC; die Inzidenz EAC-bestätigter Retinopathie-Komplikationen war in beiden Behandlungsgruppen bei Patienten mit einer HbA_{1c}-Senkung von mehr als 1,5 % am höchsten.

Bei Patienten ohne Retinopathie zu Baseline war die Inzidenz für Komplikationen diabetischer Retinopathie sowohl unter Semaglutid s.c. + SoC als auch unter Placebo + SoC sehr gering und unabhängig vom Ausmaß der HbA_{1c}-Senkung.

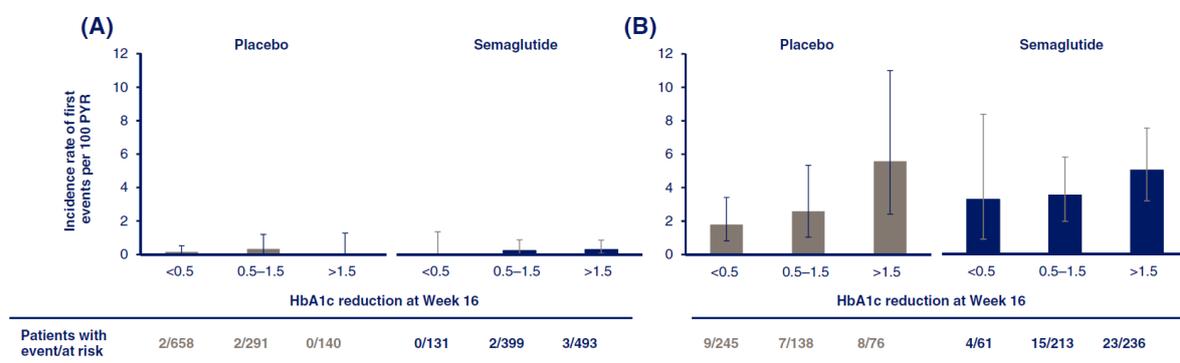


Abbildung 4-54: Inzidenz von Komplikationen diabetischer Retinopathie nach Retinopathie zu Baseline und HbA_{1c}-Senkung zu Woche 16. **A:** Patienten ohne Retinopathie zu Baseline; **B:** Patienten mit bestehender Retinopathie zu Baseline. Angegeben sind die beobachteten Inzidenzraten pro 100 *Patient Years of Risk* (PYR); Fehlerbalken entsprechen den 95 %-KI. Die Zeit unter Risiko ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis oder der Zensurierung. Quelle: [72]

Gesamtfazit zu Komplikationen diabetischer Retinopathie

Auch die FDA folgt der hier beschriebenen Interpretation der in der Studie SUSTAIN 6 aufgetretenen Komplikationen diabetischer Retinopathie [108]. In der SUSTAIN 6 Studie waren besonders Patienten

- mit langer Erkrankungsdauer des T2DM,
- mit EAC-bestätigten vorbestehenden Komplikationen diabetischer Retinopathien,
- unter Insulinbehandlung sowie
- mit initial relativ starker HbA_{1c}-Absenkung von weiteren diabetischen Retinopathie-Komplikationen betroffen.

Dies entspricht den bereits bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer neuen oder sich verschlechternden diabetischen Retinopathie [103, 104].

Die schnelle Verbesserung der glykämischen Kontrolle – insbesondere bei Patienten mit langer Dauer der Diabetes-Erkrankung, hohem Ausgangs HbA_{1c} und mit vorbestehenden diabetischen Retinopathie-Komplikationen – kann bekanntermaßen mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie verbunden sein [105, 106]. Eine optimale glykämische Kontrolle kann jedoch langfristig betrachtet die Progression von Retinopathien verlangsamen [103, 107].

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

Die Operationalisierung des Endpunktes in der Studie SUSTAIN 6 weicht stark von der Operationalisierung in der PIONEER 6 ab. Dieser Endpunkt wurde in der Studie PIONEER 6 als Sicherheitsendpunkt erhoben. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2.1 beschrieben. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.2.10 Änderung des HbA_{1c}-Wertes

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 6	<p><u>Definition:</u> Dargestellt wird die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes von der Randomisierung (Baseline) bis Ende der Behandlung (EoT) sowie der zeitliche Verlauf des mittleren HbA_{1c}-Wertes bei Patienten beider Behandlungsgruppen (Semaglutid oral/Placebo).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> HbA_{1c}-Werte wurden aus Blutproben bestimmt, die laut Studienprotokoll bei den Visiten zu Woche 0, 8, 14, 26, 38, 50, 62, 76 und 83 entnommen wurden.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Definition:</u> Dargestellt wird die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes von der Randomisierung (Baseline) bis Woche 38 sowie der zeitliche Verlauf des mittleren HbA_{1c}-Wertes bei Patienten beider Behandlungsgruppen (Semaglutid oral/Placebo).</p>
SUSTAIN 6	<p><u>Definition:</u> Dargestellt wird die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes von der Randomisierung (Baseline) bis Ende der Behandlung (Woche 104) sowie der zeitliche Verlauf des mittleren HbA_{1c}-Wertes bei Patienten beider Behandlungsgruppen (Semaglutid s.c./Placebo).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkt</u> HbA_{1c}-Werte wurden aus Blutproben bestimmt, die laut Studienprotokoll bei den Visiten zu Woche 0, 8, 16, 30, 44, 56, 80, 92 und 104 entnommen wurden.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum. Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen)</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u> <u>Definition:</u> Dargestellt wird die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes von der Randomisierung (Baseline) bis Woche 44 sowie der zeitliche Verlauf des mittleren HbA_{1c}-Wertes bei Patienten beider Behandlungsgruppen (Semaglutid s.c./Placebo).</p>

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 4-69: 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 6	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SUSTAIN 6	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PIONEER 6

Bei der Studie PIONEER 6 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Mit der Auswertung des *Full Analysis Set* (FAS) und des *in-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ ist somit als niedrig anzusehen.

SUSTAIN 6

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *in-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c} von Baseline bis Woche 104“ ist somit als niedrig anzusehen.

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

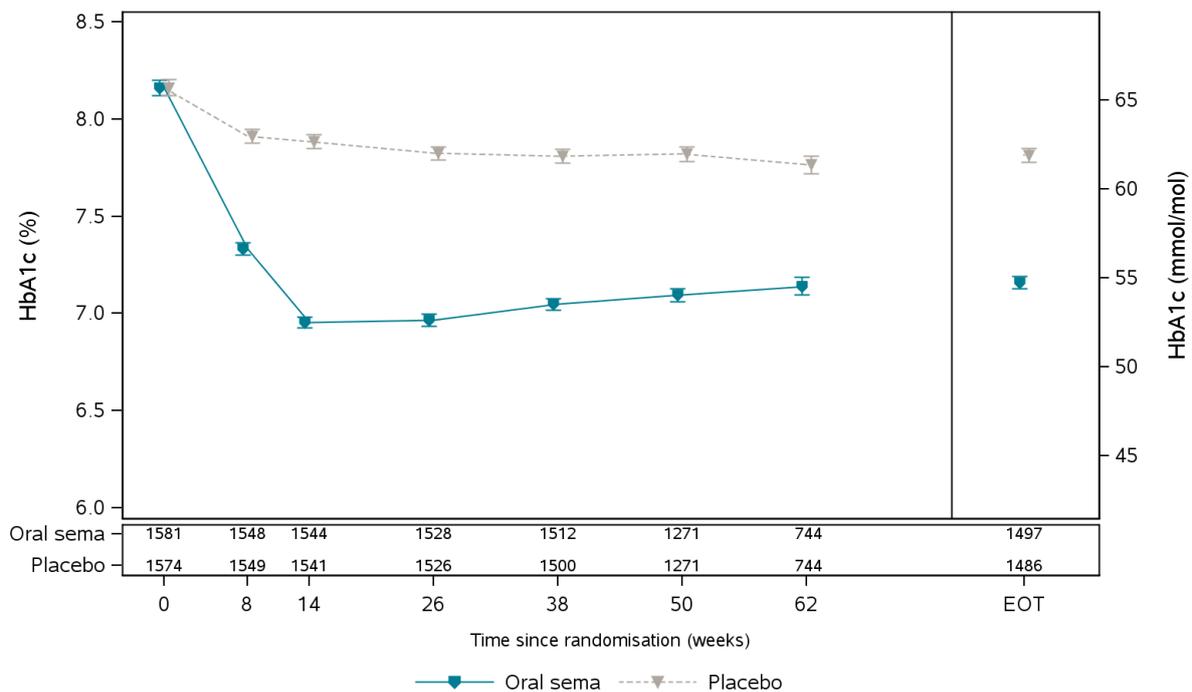
Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Ende der Behandlung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung des HbA _{1c} -Wertes in %							
Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von BL ^{1,2}		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
PIONEER 6 (EoT, FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	1.581	8,16 (1,6)	1.497	7,16 (1,2)	-1,00 (0,0)	-0,66 [-0,74; -0,59] < 0,0001	-0,50 [-0,57; -0,43]
Placebo	1.574	8,16 (1,6)	1.486	7,81 (1,3)	-0,34 (0,0)		
SUSTAIN 6 (Woche 104, FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	1.648	8,70 (1,5)	1.472	7,40 (1,5)	-1,26 (0,0)	-0,87 [-0,97; -0,77] < 0,0001	-0,54 [-0,61; -0,47]
Placebo	1.649	8,70 (1,5)	1.448	8,27 (1,5)	-0,39 (0,0)		
1: PIONEER 6: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert. 2: SUSTAIN 6: Die Änderung von Baseline (BL) zu Woche 104 wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid s.c./ Placebo) und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert. 3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)							
Post-hoc-Analyse.							

PIONEER 6

Die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Ende der Behandlung (EoT) betrug bei den Patienten unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung -1,00 Prozentpunkte und bei den Patienten unter Placebo + SoC lediglich -0,34 Prozentpunkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Änderung des HbA_{1c}-Wertes in den Behandlungsarmen von -0,66 Prozentpunkten [-0,74; -0,59] zugunsten von Semaglutid oral + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = < 0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g betrug -0,50 [-0,57; -0,43]. Der beobachtete Vorteil von Semaglutid oral + SoC hinsichtlich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes war gemäß diesem Effektschätzer demnach klinisch relevant, da das 95 %-Konfidenzintervall des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag.

Es ist zu beachten, dass die Patienten schon vor und während der gesamten Studienteilnahme in beiden Studienarmen begleitend mit SoC behandelt wurden. Die hohe Wirksamkeit des Arzneimittels Semaglutid oral bewirkt im Interventionsarm eine weitere Senkung des HbA_{1c}-Wertes in den ersten 8 – 14 Wochen (siehe Abbildung 4-55) wohingegen den Patienten im Kontrollarm diese neue Medikation nicht zur Verfügung stand und daher trotz angestrebter Therapieintensivierung (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) nur eine leichte Reduktion mittels Anpassung des SoC im Rahmen der Studie erzielt werden konnte.



Observed data from the in-trial observation period. Error bars are +/- standard error of the mean. Numbers shown in the lower panel represent the number of subjects contributing to the means. EOT: end of treatment visit (V17).

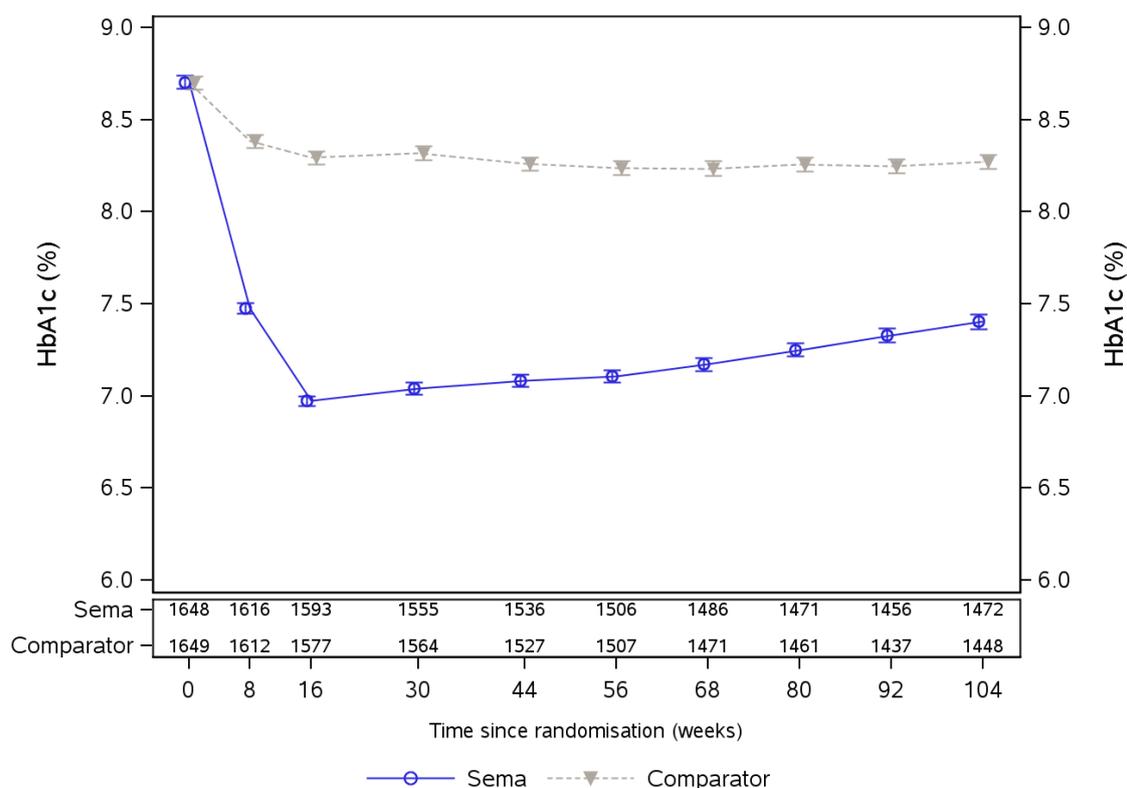
nm9924/nm9924-4221/20190108_ctt_er
21.JAN2019 15:11:31 - f_mean_param.sas/f_mean_hba1c_tntp01.png

Abbildung 4-55: Mittlerer HbA_{1c}-Wert im zeitlichen Verlauf (Baseline bis EoT) für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, *in-trial*)

SUSTAIN 6

Die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Woche 104 betrug bei den Patienten mit Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung -1,26 %-Punkte und bei den Patienten mit Placebo + SoC lediglich -0,39 %-Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Änderung des HbA_{1c}-Wertes in den Behandlungsarmen von -0,87 %-Punkten [-0,97; -0,77]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p = < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g betrug -0,54 [-0,61; -0,47], was die klinische Relevanz des Effektes aufzeigt.

Es ist zu beachten, dass die Patienten schon vor und während der gesamten Studienteilnahme in beiden Studienarmen begleitend mit SoC behandelt wurden. Da es sich um eine Hochrisikopopulation mit langjähriger Diabetes-Erkrankung und bereits bestehender kardiovaskulärer Erkrankung handelt, ist davon auszugehen, dass die antiglykämische Therapie schon vor Studienbeginn individuell bestmöglich ausgeschöpft war (s. Beschreibung der Begleitmedikation in Abschnitt 4.3.1.2.1). Die hohe Wirksamkeit des neuen Arzneimittels Semaglutid s.c. bewirkt im Interventionsarm eine weitere Senkung des HbA_{1c}-Wertes in den ersten 8 – 16 Wochen (siehe Abbildung 4-56) wohingegen den Patienten im Kontrollarm diese neue Medikation nicht zur Verfügung stand und daher nur eine leichte Reduktion mittels Anpassung des SoC im Rahmen der Studie erzielt werden konnte.



Observed data from the in-trial observation period. Error bars are +/- standard error of the mean. Numbers shown in the lower panel represent the number of subjects contributing to the means.

nn9924/n9924-submission-package/germany
27MAY2020:14:08:21 - f_mean_param_s6_add.sas/f_mean_hba1c_s6_add.png

Abbildung 4-56: Mittlerer HbA_{1c}-Wert im zeitlichen Verlauf (Baseline bis EoT) für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

Sensitivitätsanalyse (PIONEER 6)

Im Gegensatz zur Betrachtung von Randomisierung bis Ende der Behandlung (EoT) hatten bei der Sensitivitätsanalyse alle in die Auswertung eingehenden Patienten eine gleich lange Behandlungsdauer von 38 Wochen. Die Sensitivitätsanalyse bildet jedoch nicht die Änderung über den gesamten Behandlungszeitraum der Studie PIONEER 6 ab, da ein Großteil der Patienten länger als 38 Wochen mit der Studienmedikation behandelt wurde.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 38“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PIONEER 6)

Änderung des HbA _{1c} -Wertes in %							
Behandlung	Baseline		Woche 38		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ²	Hedges' g [95 %-KI]
(FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	1.581	8,16 (1,6)	1.512	7,05 (1,2)	-1,11 (0,0)	-0,77 [-0,84; -0,70] < 0,0001	-0,61 [-0,68; -0,53]
Placebo	1.574	8,16 (1,6)	1.500	7,81 (1,3)	-0,34 (0,0)		
<p>1: Die Änderung von Baseline (BL) zu Woche 38 wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)</p> <p>N: Anzahl der Patienten mit einer Beobachtung zur Baseline bzw. Woche 38</p> <p><i>Post-hoc</i>-Analyse.</p>							

Die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Woche 38 betrug bei den Patienten unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung -1,11 Prozentpunkte und bei den Patienten unter Placebo + SoC lediglich -0,34 Prozentpunkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Änderung des HbA_{1c}-Wertes in den Behandlungsarmen von -0,77 Prozentpunkten [-0,84; -0,70] zugunsten von Semaglutid oral + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g betrug -0,61 [-0,68; -0,53]. Der beobachtete Vorteil von Semaglutid oral + SoC hinsichtlich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes war gemäß diesem Effektschätzer demnach klinisch relevant, da das 95 %-Konfidenzintervall des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der PIONEER 6 bestätigen damit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Sensitivitätsanalyse (SUSTAIN 6)

In der Primäranalyse war der maßgebliche Zeitpunkt für die Auswertung das Ende der Behandlung (*End of Treatment*; EoT). Bei der Sensitivitätsanalyse war für die SUSTAIN 6 die Visite in Behandlungswoche 44 der maßgebliche Auswertungszeitpunkt. Die Sensitivitätsanalyse bildet jedoch nicht die Änderung über den gesamten Behandlungszeitraum der Studie SUSTAIN 6 ab, da ein Großteil der Patienten länger als 44 Wochen mit der Studienmedikation behandelt wurde.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 44“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

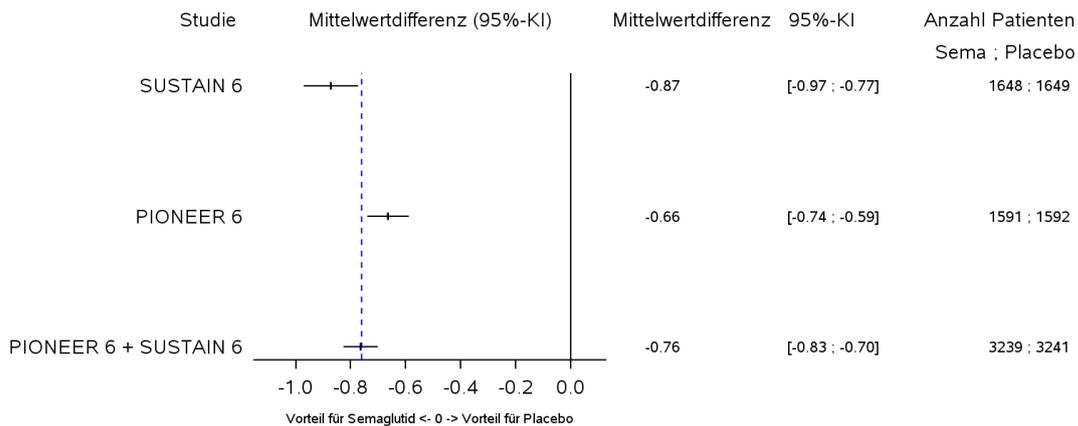
Änderung des HbA _{1c} -Wertes in %							
Behandlung	Baseline		Woche 44		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ²	Hedges' g [95 %-KI]
(FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	1.648	8,70 (1,5)	1.536	7,08 (1,3)	-1,61 (0,0)	-1,19 [-1,28; -1,11] < 0,0001	-0,84 [-0,92; -0,77]
Placebo	1.649	8,70 (1,5)	1.527	8,26 (1,4)	-0,41 (0,0)		
<p>1: Die Änderung von Baseline (BL) zu Woche 44 wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid s.c./ Placebo) und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)</p> <p>N: Anzahl der Patienten mit einer Beobachtung zur Baseline bzw. Woche 44</p> <p><i>Post-hoc-Analyse.</i></p>							

Die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Woche 44 betrug bei den Patienten unter Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung -1,61 Prozentpunkte und bei den Patienten unter Placebo + SoC lediglich -0,41 Prozentpunkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Änderung des HbA_{1c}-Wertes in den Behandlungsarmen von -1,19 Prozentpunkten [-1,28; -1,11] zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g betrug -0,84 [-0,92; -0,77]. Der beobachtete Vorteil von Semaglutid s.c. + SoC hinsichtlich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes war gemäß diesem Effektschätzer demnach klinisch relevant, da das 95 %-Konfidenzintervall des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der SUSTAIN 6 bestätigen damit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

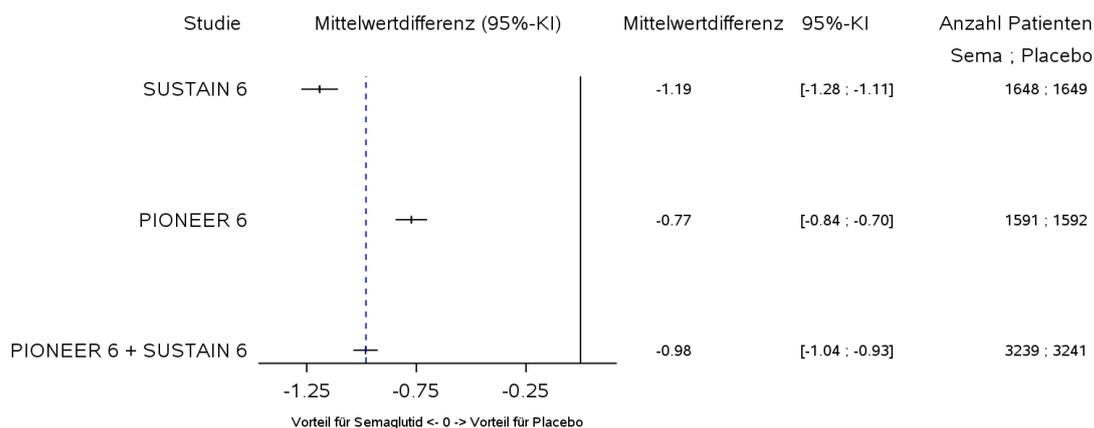
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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



Heterogenität: I-quadrat = 90.7% , p = 0.0016
 Test auf Gesamteffekt: p = <0.0001

Abbildung 4-57: Forest-Plot der Meta-Analyse zur mittleren HbA_{1c}-Änderung (Baseline bis EoT) für Semaglutid vs. Placebo (FAS, in-trial)



Heterogenität: I-quadrat = 98.2% , p = <0.0001
 Test auf Gesamteffekt: p = <0.0001

Abbildung 4-58: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse der Meta-Analyse zur mittleren HbA_{1c}-Änderung (Baseline bis Woche 38 bzw. 44) für Semaglutid vs. Placebo (FAS, in-trial)

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Meta-Analyse

Änderung des HbA _{1c} -Wertes in %							
Behandlung	Baseline		EoT		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ²	Hedges' g [95 %-KI]
End-of-Treatment (Meta-Analyse, FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid	3.229	8,44 (1,5)	2.969	7,28 (1,4)	-1,13 (0,0)	-0,76 [-0,83; -0,70] < 0,0001	-0,52 [-0,57; -0,47]
Placebo	3.223	8,44 (1,6)	2.934	8,04 (1,5)	-0,37 (0,0)		
Woche 38 (PIONEER 6) bzw. Woche 44 (SUSTAIN 6) (Meta-Analyse, FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid	3.229	8,44 (1,5)	3.048	7,07 (1,3)	-1,36 (0,0)	-0,98 [-1,04; -0,93] < 0,0001	-0,73 [-0,78; -0,67]
Placebo	3.223	8,44 (1,6)	3.027	8,04 (1,4)	-0,38 (0,0)		
1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo), die Studie (SUSTAIN 6, PIONEER 6) und der Stratifizierungsfaktor (kardiovaskuläre Erkrankung oder Risiko) als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate berechnet. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test) N: Anzahl der Patienten mit einer Beobachtung zur Baseline bzw. EoT Post-hoc Analyse.							

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ zeigt, dass die Behandlungseffekte gleichgerichtet sind (Abbildung 4-57). Dennoch ist der p-Wert der Heterogenität statistisch signifikant. Aufgrund der hohen Heterogenität ($I^2 > 90\%$) werden für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ die Ergebnisse der Einzelstudien betrachtet.

Im Gegensatz zur Betrachtung von Randomisierung bis Ende der Behandlung (EoT) hatten bei der Sensitivitätsanalyse alle in die Auswertung eingehenden Patienten eine gleich lange Behandlungsdauer von 38 bzw. 44 Wochen. Auch in der Sensitivitätsanalyse zeigte sich eine signifikante Heterogenität der Ergebnisse, sodass auch hier eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht sinnvoll ist (Abbildung 4-58).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.2.11 Änderung des Körpergewichts

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Änderung des Körpergewichts“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 6	<p><u>Hauptanalyse</u></p> <p><u>Definition:</u> Dargestellt wird die mittlere Änderung des Körpergewichts von der Randomisierung (Baseline) bis Ende der Behandlung (EoT) sowie der zeitliche Verlauf des mittleren Körpergewichts bei Patienten in den beiden Behandlungsgruppen (Semaglutid oral / Placebo).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Das Körpergewicht wurde laut Studienprotokoll bei 9 Visiten (Woche 0, 8, 14, 26, 38, 50, 62, 76 und 83) bestimmt.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p><u>Definition:</u> Dargestellt wird die mittlere Änderung des Körpergewichts von der Randomisierung (Baseline) bis Woche 38 sowie der zeitliche Verlauf des mittleren Körpergewichts bei Patienten beider Behandlungsgruppen (Semaglutid oral/Placebo).</p>
SUSTAIN 6	<p><u>Hauptanalyse</u></p> <p><u>Definition:</u> Dargestellt wird die mittlere Änderung des Körpergewichts von der Randomisierung (Baseline) bis Woche 104 sowie der zeitliche Verlauf des mittleren Körpergewichts bei Patienten in den beiden Behandlungsgruppen (Semaglutid s.c. / Placebo).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Das Körpergewicht wurde laut Studienprotokoll bei 12 Visiten von Randomisierung bis Woche 104 bestimmt. Die Patienten sollten zu diesen Visiten nüchtern erscheinen.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum.</p> <p>Primäranalyse: Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen)</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p><u>Definition:</u> Dargestellt wird die mittlere Änderung des Körpergewichts von der Randomisierung (Baseline) bis Woche 44 sowie der zeitliche Verlauf des mittleren Körpergewichts bei Patienten beider Behandlungsgruppen (Semaglutid s.c./Placebo).</p>

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 4-75: 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 6	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SUSTAIN 6	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PIONEER 6

Bei der Studie PIONEER 6 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Mit der Auswertung des *Full Analysis Set* (FAS) und des *in-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ ist somit als niedrig anzusehen.

SUSTAIN 6

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *in-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 104“ ist somit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Änderung des Körpergewichts von der Randomisierung bis Ende der Behandlung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Änderung des Körpergewichts in kg							
Behandlung	Baseline		EoT		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ²	Hedges' g [95 %-KI]
PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	1.590	91,00 (21,4)	1.511	86,60 (20,7)	-4,22 (0,1)	-3,38 [-3,75; -3,02] < 0,0001	-0,66 [-0,73; -0,58]
Placebo	1.592	90,80 (21,0)	1.493	89,93 (21,2)	-0,83 (0,1)		
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	1.646	92,33 (20,7)	1.479	87,90 (20,7)	-4,23 (0,2)	-3,66 [-4,09; -3,22] < 0,0001	-0,61 [-0,69; -0,54]
Placebo	1.645	91,86 (20,5)	1.450	91,13 (20,6)	-0,57 (0,2)		
<p>PIONEER 6: 1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)</p> <p>SUSTAIN 6: 1: Die Änderung von Baseline (BL) wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid s.c. / Placebo) und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)</p> <p>N: Anzahl der Patienten mit einer Beobachtung zur Baseline bzw. EoT/Woche 104</p> <p><i>Post-hoc-Analyse.</i></p>							

PIONEER 6

Die mittlere Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Ende der Behandlung (EoT) betrug bei den Patienten unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung -4,22 kg und bei den Patienten unter Placebo + SoC-Behandlung -0,83 kg. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Änderung des Körpergewichts zwischen den Behandlungsarmen von -3,38 kg [-3,75; -3,02]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p = < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g betrug -0,66 [-0,73; -0,58]. Der beobachtete Vorteil von Semaglutid oral + SoC hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts war gemäß diesem Effektschätzer demnach klinisch relevant, da das 95 %-Konfidenzintervall des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag.

Die Betrachtung des mittleren Körpergewichts im zeitlichen Verlauf (Baseline bis EoT) bestätigt dieses Ergebnis (siehe Abbildung 4-59). Bei Patienten mit Semaglutid oral + SoC-Behandlung war ab Woche 4 eine Abnahme des Körpergewichts zu beobachten. Nach etwa 26 Wochen wurde ein Plateau erreicht. In beiden Studienarmen nahm das mittlere Körpergewicht ab Woche 38 wieder zu. Dieser Beobachtung liegt möglicherweise ein Selektionsbias zugrunde, da PIONEER 6 eine ereignisgetriebene Studiendauer hatte. Dadurch tragen nur die frühzeitig rekrutierten Patienten Daten zu den späteren Erhebungszeitpunkten bei. Da die Rekrutierung zuerst in den USA begann und die Patienten aus US-amerikanischen Studienzentren ein höheres Baseline-Gewicht aufwiesen als die Patienten aus den anderen Regionen, hatten die länger beobachteten Patienten entsprechend ein höheres mittleres Körpergewicht als die weniger lang beobachteten Patienten. Dies könnte den scheinbaren Anstieg des Körpergewichts nach Woche 38 erklären.

Bei Patienten in dem Placebo + SoC-Armen wurde über den gesamten Studienverlauf hinweg lediglich eine sehr geringe Gewichtsreduktion beobachtet.

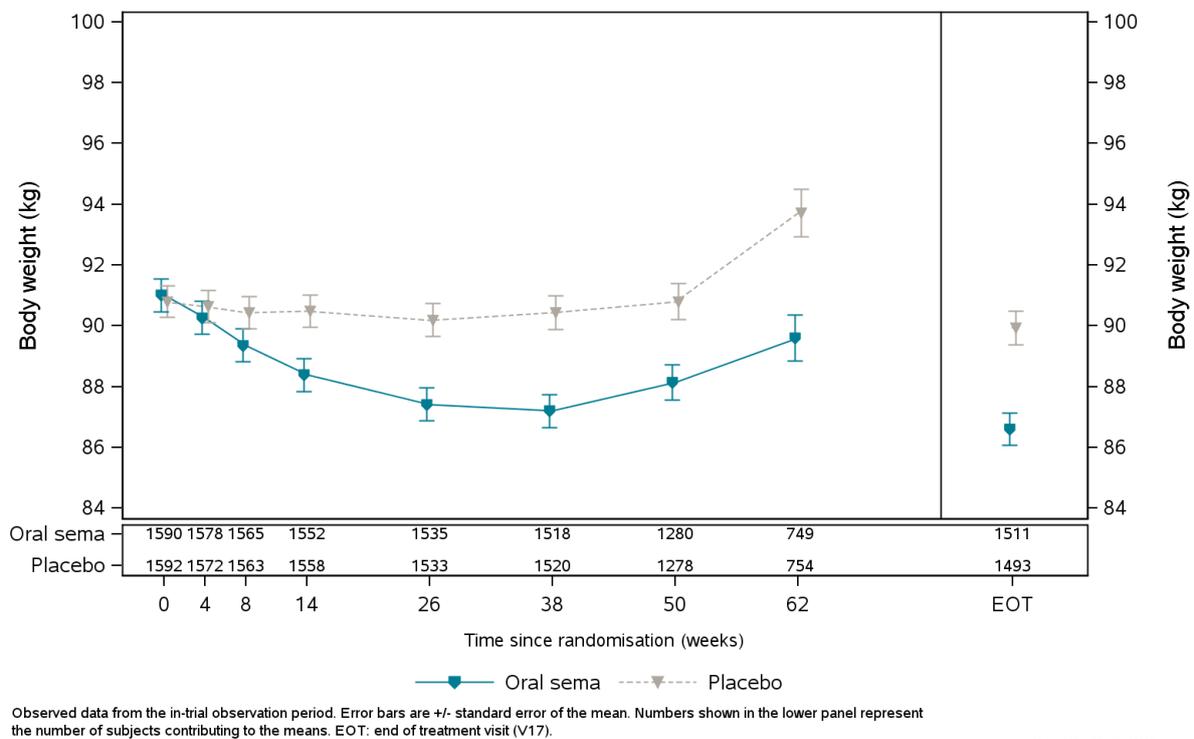
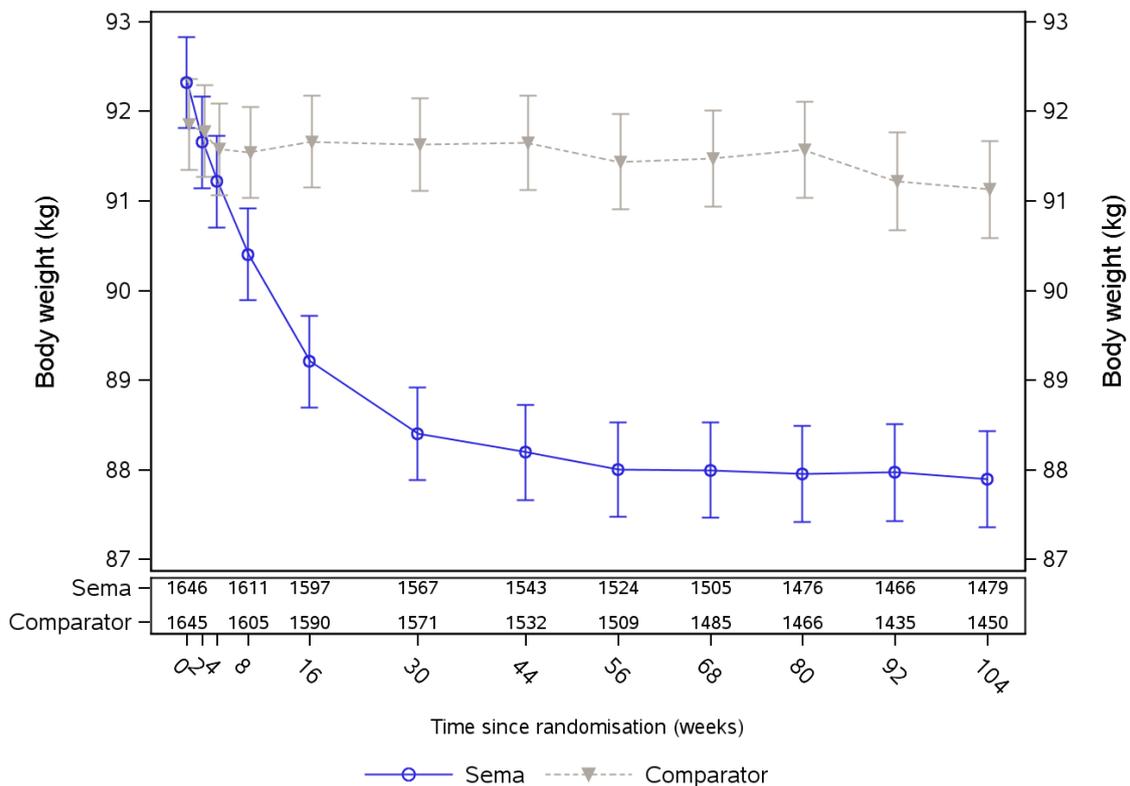


Abbildung 4-59: Mittleres Körpergewicht im zeitlichen Verlauf (Baseline bis EoT) für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, *in-trial*)

SUSTAIN 6

Die mittlere Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 104 betrug bei den Patienten mit Semaglutid s.c.-Behandlung -4,23 kg und bei den Patienten mit Behandlung Placebo -0,57 kg. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Änderung des Körpergewichts zwischen den Behandlungsarmen von -3,66 kg [-4,09; -3,22]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g betrug -0,61 [-0,69; -0,54].

Die Betrachtung des mittleren Körpergewichts im zeitlichen Verlauf (Baseline bis Woche 104) bestätigt dieses Ergebnis (siehe Abbildung 4-60). Bei Patienten mit Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung war ab Woche 4 eine Abnahme des Körpergewichts zu beobachten. Nach etwa 44 Wochen wurde ein Plateau erreicht und diese Reduktion über den restlichen Verlauf der Studie aufrechterhalten. Unter der Behandlung mit 1,0 mg Semaglutid war die Gewichtsreduktion etwas stärker ausgeprägt als bei Patienten im 0,5 mg Semaglutid-Arm. Bei Patienten in den beiden Placebo + SoC-Armen wurde über den gesamten Studienverlauf hinweg lediglich eine sehr geringe Gewichtsreduktion beobachtet.



Observed data from the in-trial observation period. Error bars are +/- standard error of the mean. Numbers shown in the lower panel represent the number of subjects contributing to the means.

m0924/m0924-submission-package/germany
27MAY2020:14:08:31 - f_mean_param_s6_add_sas/f_mean_bw_s6_add.png

Abbildung 4-60: Mittleres Körpergewicht im zeitlichen Verlauf (Baseline bis EoT) für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

Sensitivitätsanalyse (PIONEER 6)

Im Gegensatz zur Betrachtung von Randomisierung bis Ende der Behandlung (EoT) hatten bei der Sensitivitätsanalyse alle in die Auswertung eingehenden Patienten eine gleich lange Behandlungsdauer von 38 Wochen. Die Sensitivitätsanalyse bildet jedoch nicht die Änderung über den gesamten Behandlungszeitraum der Studie PIONEER 6 ab, da ein Großteil der Patienten länger als 38 Wochen mit der Studienmedikation behandelt wurde.

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für „Änderung des Körpergewichts bis Woche 38“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PIONEER 6)

Änderung des Körpergewichts in kg							
Behandlung	Baseline		Woche 38		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ²	Hedges' g [95 %-KI]
PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	1.590	91,00 (21,4)	1518	87,20 (21,1)	-3,79 (0,1)	-3,38 [-3,69; -3,07] < 0,0001	-0,77 [-0,85; -0,70]
Placebo	1.592	90,80 (21,0)	1520	90,44 (21,2)	-0,41 (0,1)		
<p>1: Die Änderung von Baseline (BL) zu Woche 38 wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)</p> <p>N: Anzahl der Patienten mit einer Beobachtung zur Baseline bzw. Woche 38</p> <p><i>Post-hoc</i>-Analyse.</p>							

Die mittlere Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 38 betrug bei den Patienten unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung -3,79 kg und bei den Patienten unter Placebo + SoC-Behandlung -0,41 kg. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Änderung des Körpergewichts zwischen den Behandlungsarmen von -3,38 kg [-3,69; -3,07]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p = < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g betrug -0,77 [-0,85; -0,70]. Der beobachtete Vorteil von Semaglutid oral + SoC hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts war gemäß diesem Effektschätzer demnach klinisch relevant, da das 95 %-Konfidenzintervall des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen damit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Sensitivitätsanalyse (SUSTAIN 6)

In der Primäranalyse war der maßgebliche Zeitpunkt für die Auswertung das Ende der Behandlung (*End of Treatment*; EoT). Bei der Sensitivitätsanalyse war für die SUSTAIN 6 die Visite in Behandlungswoche 44 der maßgebliche Auswertungszeitpunkt. Die Sensitivitätsanalyse bildet jedoch nicht die Änderung über den gesamten Behandlungszeitraum der Studie SUSTAIN 6 ab, da ein Großteil der Patienten länger als 44 Wochen mit der Studienmedikation behandelt wurde.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse „Änderung des Körpergewichts bis Woche 44“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

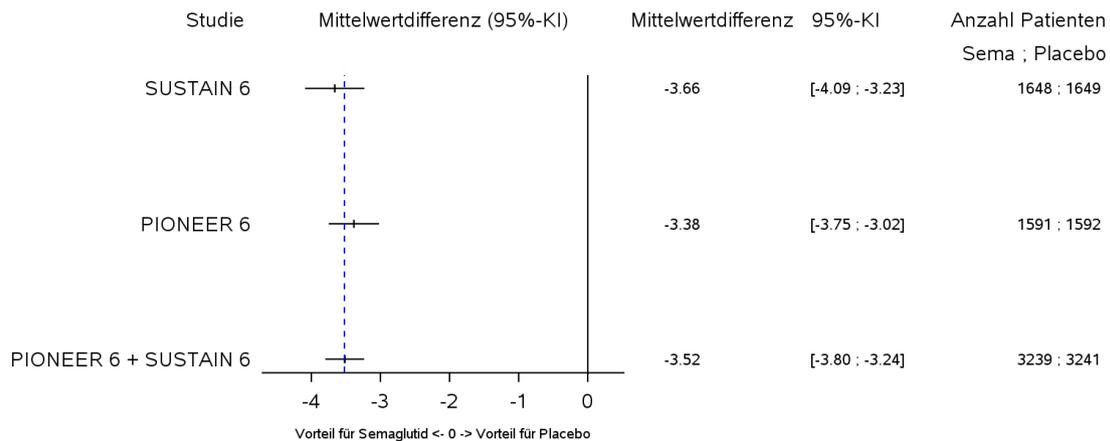
Änderung des Körpergewichts in kg							
Behandlung	Baseline		Woche 44		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ²	Hedges' g [95 %-KI]
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	1.646	92,33 (20,7)	1.543	88,20 (20,8)	-4,17 (0,1)	-3,92 [-4,24; -3,60] < 0,0001	-0,85 [-0,93; -0,78]
Placebo	1.644	91,86 (20,5)	1.532	91,65 (20,6)	-0,25 (0,1)		
<p>1: Die Änderung von Baseline (BL) zu Woche 44 wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid s.c./ Placebo) und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)</p> <p>N: Anzahl der Patienten mit einer Beobachtung zur Baseline bzw. Woche 44</p> <p><i>Post-hoc</i>-Analyse.</p>							

Die mittlere Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 44 betrug bei den Patienten unter Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung -4,17 kg und bei den Patienten unter Placebo + SoC lediglich -0,25 kg. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Änderung des Körpergewichts in den Behandlungsarmen von -3,92 kg [-4,25; -3,60] zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g betrug -0,85 [-0,93; -0,78]. Der beobachtete Vorteil von Semaglutid s.c. + SoC hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts war gemäß diesem Effektschätzer demnach klinisch relevant, da das 95 %-Konfidenzintervall des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der SUSTAIN 6 bestätigen damit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

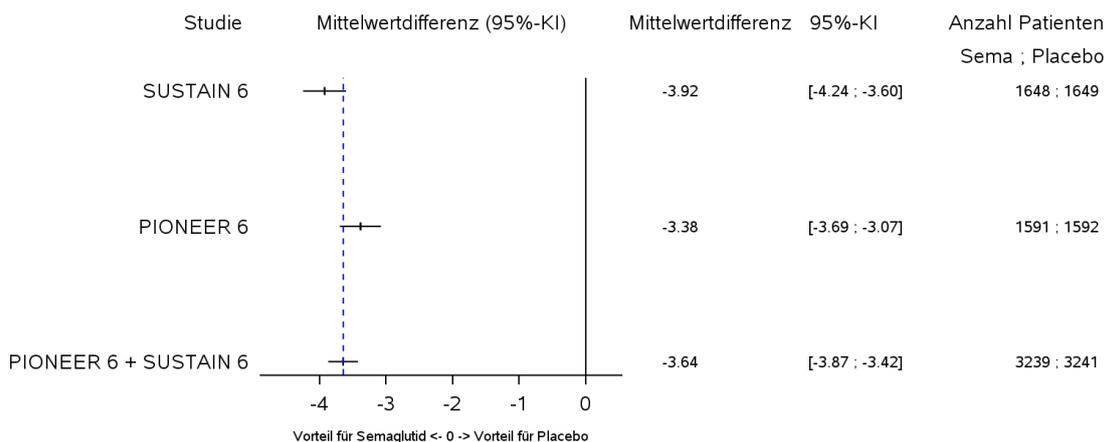
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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



Heterogenität: I-quadrat = 0.0% , p = 0.3475
Test auf Gesamteffekt: p = <0.0001

Abbildung 4-61: Forest-Plot der Meta-Analyse zur mittleren Körpergewichts-Änderung (Baseline bis EoT) für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*)



Heterogenität: I-quadrat = 82.2% , p = 0.0223
 Test auf Gesamteffekt: p = <0.0001

Abbildung 4-62: Forest-Plot der Sensitivitätsanalyse der Meta-Analyse zur mittleren Körpergewichts-Änderung (Baseline bis Woche 38 bzw. 44) für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Änderung des Körpergewichts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Meta-Analyse

Änderung des Körpergewichts in kg							
Behandlung	Baseline		EoT		Änderung von BL		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
End-of-Treatment (Meta-Analyse, FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid	3.236	91,68 (21,1)	2.990	87,24 (20,7)	-4,22 (0,1)	-3,52 [-3,80; -3,24] < 0,0001	-0,63 [-0,68; -0,58]
Placebo	3.237	91,34 (20,8)	2.943	90,52 (20,9)	-0,71 (0,1)		
Woche 38 (PIONEER 6) bzw. Woche 44 (SUSTAIN 6) (Meta-Analyse, FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid	3.236	91,68 (21,1)	3.061	87,70 (20,9)	-3,98 (0,1)	-3,64 [-3,87; -3,42] < 0,0001	-0,81 [-0,87; -0,76]
Placebo	3.237	91,34 (20,8)	3.052	91,05 (20,9)	-0,33 (0,1)		
1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo), die Studie (SUSTAIN 6, PIONEER 6) und der Stratifizierungsfaktor (kardiovaskuläre Erkrankung oder Risiko) als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate berechnet. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test) N: Anzahl der Patienten mit einer Beobachtung zur Baseline bzw. EoT Post-hoc-Analyse							

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ zeigt, dass die Behandlungseffekte gleichgerichtet sind (Abbildung 4-61). Der Heterogenitätsparameter bestätigt die homogene Datenlage.

Die Meta-Analyse ergab eine Differenz der mittleren Änderung des Körpergewichts zwischen den Behandlungsarmen von -3,52 kg [-3,80; -3,24]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Semaglutid ($p = < 0,0001$). Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g betrug -0,63 [-0,68; -0,58]. Der beobachtete Vorteil von Semaglutid + SoC hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts war gemäß diesem Effektschätzer demnach klinisch relevant, da das 95 %-Konfidenzintervall des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag.

Im Gegensatz zur Betrachtung von Randomisierung bis Ende der Behandlung (EoT) hatten bei der Sensitivitätsanalyse alle in die Auswertung eingehenden Patienten eine gleich lange Behandlungsdauer von 38 bzw. 44 Wochen. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt grundsätzlich die Hauptanalyse, zeigt allerdings eine signifikante Heterogenität von 82,8 % (Abbildung 4-62).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Ergebnisse der Meta-Analyse beider Studien werden daher ebenfalls als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.1.1 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 4-80: Operationalisierung von „SF-36v2“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 6	<i>Dieser Endpunkt wurde in der Studie PIONEER 6 nicht erhoben.</i>
SUSTAIN 6	<p>Definition: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 104.</p> <p>Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline bis Woche 104 wurde mit dem generischen Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Gesundheitsfragenbogen (SF-36, Version 2) ermittelt. Der SF-36 beinhaltet acht Dimensionen, die zu zwei Summenskalen zusammengefasst werden.</p> <p>Die körperliche Summenskala (<i>Physical Component Summary, PCS</i>) beinhaltet die Dimensionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • körperliche Funktionsfähigkeit, • körperliche Rollenfunktion, • körperlicher Schmerz und • allgemeine Gesundheitswahrnehmung. <p>Die psychische Summenskala (<i>Mental Component Summary, MCS</i>) beinhaltet die Dimensionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitalität, • soziale Funktionsfähigkeit, • emotionale Rollenfunktion und • psychisches Wohlbefinden. <p>Die Ergebnisse der Items werden pro Dimension bzw. Summenskala so transformiert, dass jeweils Werte zwischen 0 und 100 erreicht werden können, wobei ein hoher Wert mit einer hohen Lebensqualität assoziiert ist.</p> <p>Die dargestellte Änderung der Lebensqualität bezüglich der einzelnen Dimensionen, sowie PCS und MCS ergibt sich aus der Differenz des jeweiligen Wertes in Woche 104 und des Ausgangswerts bei Randomisierung (Woche 0, Baseline). Der zeitliche Verlauf von PCS, MCS und den einzelnen Dimensionen des SF-36v2 bei Patienten beider Behandlungsgruppen wird grafisch dargestellt.</p> <p>Erhebungszeitpunkt: Der Fragebogen wurde von den Patienten bei der Randomisierung (Woche 2) sowie bei den Visiten 11 (Woche 56) und 19 (Woche 104) ausgefüllt.</p> <p>Analyse: Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum. Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen)</p>

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

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

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SF-36v2“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde von den Patienten selbst an Hand des generischen Fragebogens SF-36v2 berichtet. Die Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *in-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Lebensqualität (Änderung in SF-36v2 bis Woche 104)“ ist somit als niedrig anzusehen.

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

4.3.1.3.1.1.1 Rücklaufquote für SF-36v2

Tabelle 4-82: Rücklaufquoten für den Fragebogen SF-36v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

SF-36v2 - Rücklaufquoten		
Visite (Woche)	Semaglutid s.c. n (%) N = 1.648	Placebo n (%) N = 1.649
Körperliche Summenskala (SF-36-PCS) (FAS, <i>in-trial</i>)		
2 (0)	1.644 (99,8)	1.647 (99,9)
11 (56)	1.501 (91,1)	1.495 (90,7)
25 (104)	1.466 (89,0)	1.443 (87,5)
SF-36v2 – Körperliche Funktionsfähigkeit		
2 (0)	1.644 (99,8)	1.647 (99,9)
11 (56)	1.502 (91,1)	1.497 (90,8)
25 (104)	1.467 (89,0)	1.443 (87,5)
SF-36v2 – Körperliche Rollenfunktion		
2 (0)	1.644 (99,8)	1.648 (99,9)
11 (56)	1.503 (91,2)	1.498 (90,8)
25 (104)	1.466 (89,0)	1.443 (87,5)
SF-36v2 – Körperlicher Schmerz		
2 (0)	1.644 (99,8)	1.648 (99,9)
11 (56)	1.503 (91,2)	1.497 (90,8)
25 (104)	1.467 (89,0)	1.443 (87,5)
SF-36v2 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung		
2 (0)	1.644 (99,8)	1.648 (99,9)
11 (56)	1.503 (91,2)	1.498 (90,8)
25 (104)	1.467 (89,0)	1.443 (87,5)
Psychische Summenskala (SF-36-MCS) (FAS, <i>in-trial</i>)		
2 (0)	1.644 (99,8)	1.647 (99,9)
11 (56)	1.501 (91,1)	1.495 (90,7)
25 (104)	1.466 (89,0)	1.443 (87,5)
SF-36v2 – Vitalität		
2 (0)	1.644 (99,8)	1.648 (99,9)
11 (56)	1.503 (91,2)	1.497 (90,8)
25 (104)	1.467 (89,0)	1.443 (87,5)
SF-36v2 – Soziale Funktionsfähigkeit		
2 (0)	1.644 (99,8)	1.648 (99,9)

SF-36v2 - Rücklaufquoten		
Visite (Woche)	Semaglutid s.c.	Placebo
	n (%) N = 1.648	n (%) N = 1.649
11 (56)	1.503 (91,2)	1.498 (90,8)
25 (104)	1.467 (89,0)	1.443 (87,5)
SF-36v2 - Emotionale Rollenfunktion		
2 (0)	1.644 (99,8)	1.648 (99,9)
11 (56)	1.503 (91,2)	1.498 (90,8)
25 (104)	1.466 (89,0)	1.443 (87,5)
SF-36v2 – Psychisches Wohlbefinden		
2 (0)	1.644 (99,8)	1.648 (99,9)
11 (56)	1.503 (91,2)	1.497 (90,8)
25 (104)	1.467 (89,0)	1.443 (87,5)

Die Rücklaufquoten für den patientenberichteten Fragebogen SF-36v2 lagen in der Studie SUSTAIN 6 zu den drei Erhebungszeitpunkten zwischen etwa 100 % zu Baseline (Woche 2) und etwa 88 % zu Woche 104. Dabei zeigte sich weder zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen noch zwischen den einzelnen Domänen des SF-36v2 relevante Unterschiede bezüglich der Rücklaufquote. Auf Grund der hohen Rücklaufquote über den gesamten Studienverlauf hinweg ist von einer hohen Validität der Ergebnisse des Fragebogens SF-36v2 auszugehen.

4.3.1.3.1.1.2 Körperliche Summenskala (SF-36v2-PCS)

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Änderung des SF-36v2-PCS (Baseline bis Woche 104)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

SF-36v2 – PCS							
Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von BL¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert²	Hedges' g [95 %-KI]
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	1.644	42,29 (9,6)	1.466	43,69 (9,7)	1,13 (0,2)	1,05 [0,50; 1,60] 0,0002	0,09 [0,02; 0,16]
Placebo	1.647	41,40 (9,9)	1.443	42,03 (10,2)	0,08 (0,2)		
<p>1: Die Änderung von Baseline bis Woche 104 wurde mittels ANCOVA mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktor als festem Faktor und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet. Fehlende Post-Baseline-Werte wurden nicht imputiert. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test) N: Anzahl der Patienten mit einer Beobachtung zur Baseline bzw. Woche 104</p> <p><i>Post-hoc</i> Analyse</p>							

Die mittlere Änderung der körperlichen Summenskala des SF-36v2 (SF-36-PCS) von Baseline bis Woche 104 betrug bei den Patienten unter Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung 1,13 Punkte, wohingegen diese bei den Patienten unter Placebo + SoC nur 0,08 Punkte betrug. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Änderung des SF-36-PCS von 1,05 Punkten [0,50; 1,60] zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p = 0,0002$). Das 95 %-KI der standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g schließt jedoch den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (H' g: 0,09 [0,02; 0,16]).

4.3.1.3.1.1.3 Psychische Summenskala (SF-36v2-MCS)

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Änderung des SF-36v2-MCS (Baseline bis Woche 104)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

SF-36 – MCS							
Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	Mean difference [95 %-KI] p-Wert ²	Hedges' g [95 %-KI]
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	1.644	47,91 (11,5)	1.466	48,50 (11,1)	0,43 (0,2)	0,57 [-0,11; 1,25] 0,1023	-
Placebo	1.647	48,21 (11,4)	1.443	48,27 (11,2)	-0,14 (0,2)		
1: Die Änderung von Baseline bis Woche 104 wurde mittels ANCOVA mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktor als festem Faktor und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet. Fehlende Post-Baseline-Werte wurden nicht imputiert. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test) N: Anzahl der Patienten mit einer Beobachtung zur Baseline bzw. Woche 104 <i>Post-hoc</i> Analyse							

Die mittlere Änderung der psychischen Summenskala des SF-36v2 (SF-36-MCS) von Baseline bis Woche 104 betrug bei den Patienten mit Semaglutid s.c.-Behandlung 0,43 Punkte und bei den Patienten mit Placebo -0,14 Punkte. Dies entspricht einer Differenz der mittleren Änderung des SF-36-MCS im Vergleich von Semaglutid s.c. + SoC zu Placebo + SoC von 0,57 Punkten [-0,11; 1,25] zugunsten von Semaglutid. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,1023$).

4.3.1.3.1.1.4 Einzeldomänen des SF-36v2

Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Änderung in SF-36v2 – Einzeldomänen (Baseline bis Woche 104)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

SF-36 – Einzeldomänen							
	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von BL¹		
Behandlung	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	Mean difference [95 %-KI] p-Wert²	Hedges' g [95 %-KI]
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)							
SF-36v2 – Körperliche Funktionsfähigkeit							
Semaglutid s.c.	1.644	41,38 (10,7)	1.467	42,35 (10,9)	0,62 (0,2)	1,17 [0,54; 1,81]	0,09 [0,01; 0,16]
Placebo	1.647	40,86 (11,2)	1.443	40,48 (11,7)	-0,55 (0,2)	0,0003	
SF-36v2 – Körperliche Rollenfunktion							
Semaglutid s.c.	1.644	42,19 (11,0)	1.467	43,09 (11,0)	0,61 (0,2)	0,95 [0,27; 1,63]	0,05 [-0,02; 0,13]
Placebo	1.647	41,52 (11,5)	1.443	41,77 (11,2)	-0,33 (0,2)	0,0064	
SF-36v2 – Körperlicher Schmerz							
Semaglutid s.c.	1.644	45,87 (11,0)	1.467	47,20 (11,3)	1,16 (0,2)	0,98 [0,29; 1,67]	0,08 [0,01; 0,15]
Placebo	1.647	45,61 (11,2)	1.443	46,09 (11,4)	0,18 (0,3)	0,0056	
SF-36v2 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung							
Semaglutid s.c.	1.644	42,46 (9,4)	1.467	44,61 (9,5)	2,10 (0,2)	1,16 [0,58; 1,74]	0,12 [0,04; 0,19]
Placebo	1.647	42,02 (9,9)	1.443	43,35 (9,9)	0,94 (0,2)	< 0,0001	
SF-36v2 – Vitalität							
Semaglutid s.c.	1.644	48,79 (10,0)	1.467	49,88 (10,2)	0,86 (0,2)	0,78 [0,17; 1,39]	0,08 [0,01; 0,16]
Placebo	1.647	48,63 (10,6)	1.443	49,13 (10,2)	0,08 (0,2)	0,0125	
SF-36v2 – Soziale Funktionsfähigkeit							
Semaglutid s.c.	1.644	46,07 (10,7)	1.467	46,61 (10,7)	0,26 (0,3)	0,53 [-0,17; 1,23]	-
Placebo	1.647	46,05 (10,8)	1.443	46,09 (10,9)	-0,28 (0,3)	0,1347	
SF-36v2 - Emotionale Rollenfunktion							
Semaglutid s.c.	1.644	43,21 (12,6)	1.466	43,70 (12,5)	0,43 (0,3)	0,75 [-0,07; 1,57]	-
Placebo	1.647	42,40 (13,1)	1.443	42,68 (12,8)	-0,32 (0,3)	0,0740	

SF-36 – Einzeldomänen							
	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von BL ¹		
Behandlung	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	Mean difference [95 %-KI] p-Wert ²	Hedges' g [95 %-KI]
SF-36v2 – Psychisches Wohlbefinden							
Semaglutid s.c.	1.644	47,40 (11,1)	1.467	48,37 (10,9)	0,76 (0,2)	1,00 [0,35; 1,65]	0,14 [0,06; 0,21]
Placebo	1.647	48,09 (11,1)	1.443	47,96 (11,0)	-0,24 (0,2)	0,0026	
1: Die Änderung von Baseline bis Woche 104 wurde mittels ANCOVA mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktor als festem Faktor und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet. Fehlende Post-Baseline-Werte wurden nicht imputiert. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test) N: Anzahl der Patienten mit einer Beobachtung zur Baseline bzw. Woche 104 <i>Post-hoc Analyse</i>							

Die Analyse der gepoolten Behandlungsarme ergab jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC gegenüber Placebo + SoC (MD [95 %-KI] p-Wert) in den Domänen „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (1,17 [0,54; 1,81], 0,0003), „Körperliche Rollenfunktion“ (0,95 [0,27; 1,63], 0,0064), „Körperlicher Schmerz“ (0,98 [0,29; 1,67], 0,0056), „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (1,16 [0,58; 1,74], < 0,0001), „Vitalität“ (0,78 [0,17; 1,39] 0,0125) und „Psychisches Wohlbefinden“ (1,00 [0,35; 1,65], 0,0026). Das zugehörige 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g schließt jedoch jeweils den Wert 0,2 nicht aus, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem sicher irrelevanten Bereich liegt.

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

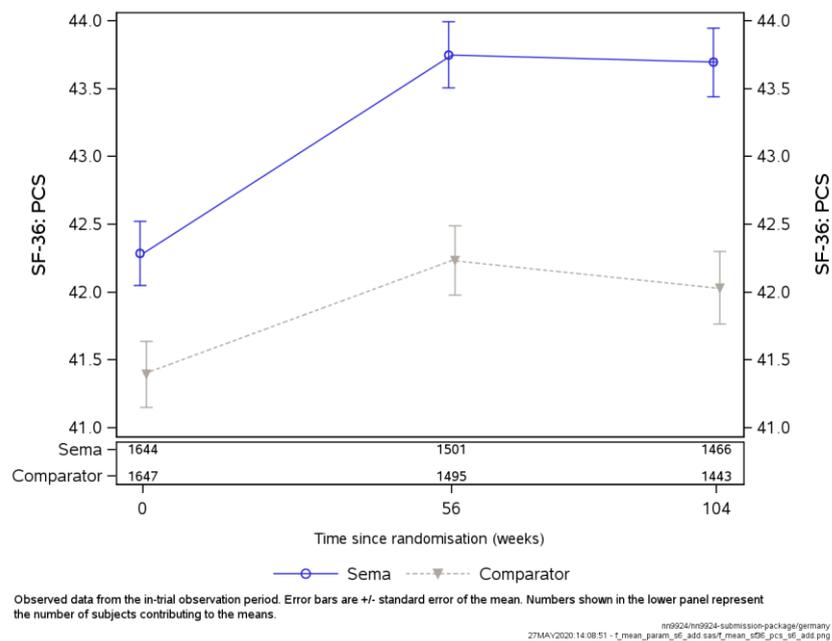


Abbildung 4-63: Zeitlicher Verlauf des PCS des Fragebogens SF-36v2 über den *in-trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

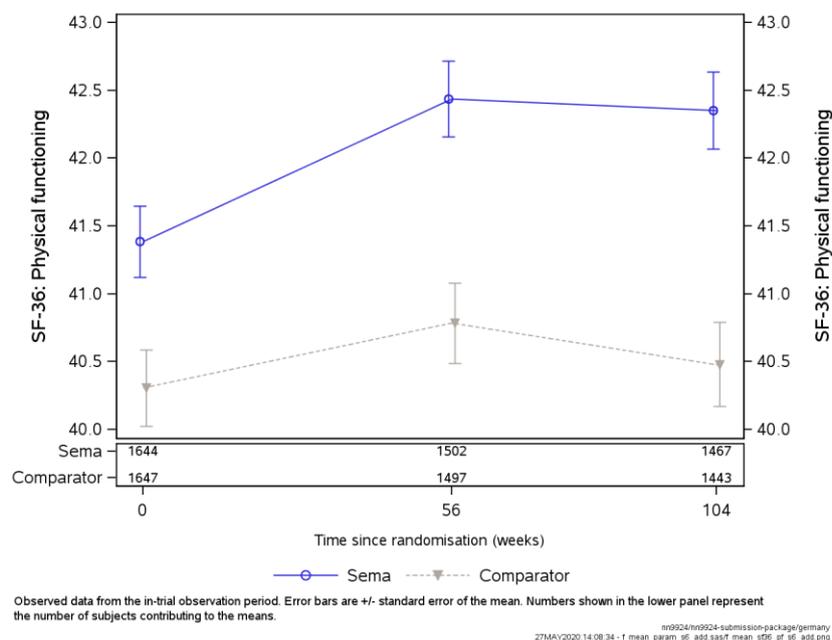


Abbildung 4-64: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des Fragebogens SF-36v2 über den *in-trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

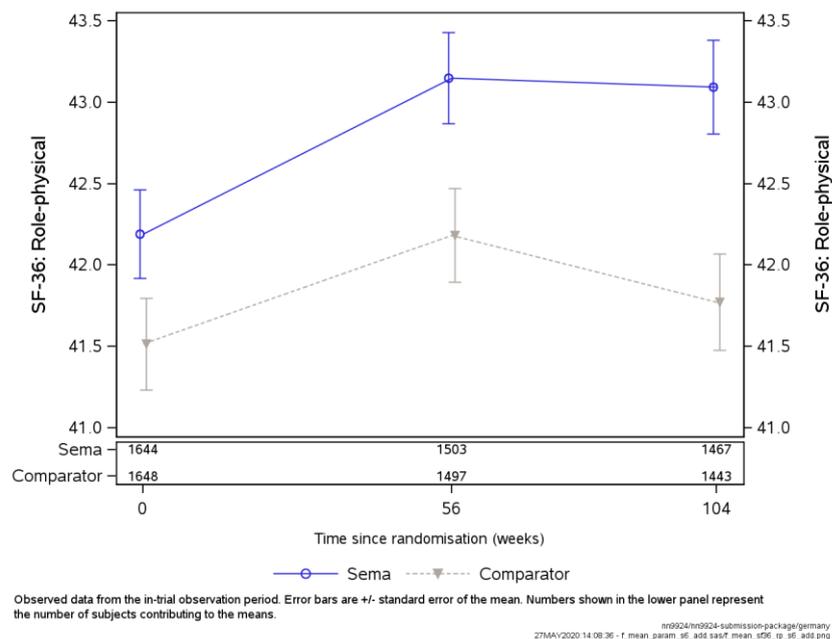


Abbildung 4-65: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Körperliche Rollenfunktion“ des Fragebogens SF-36v2 über den *in-trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

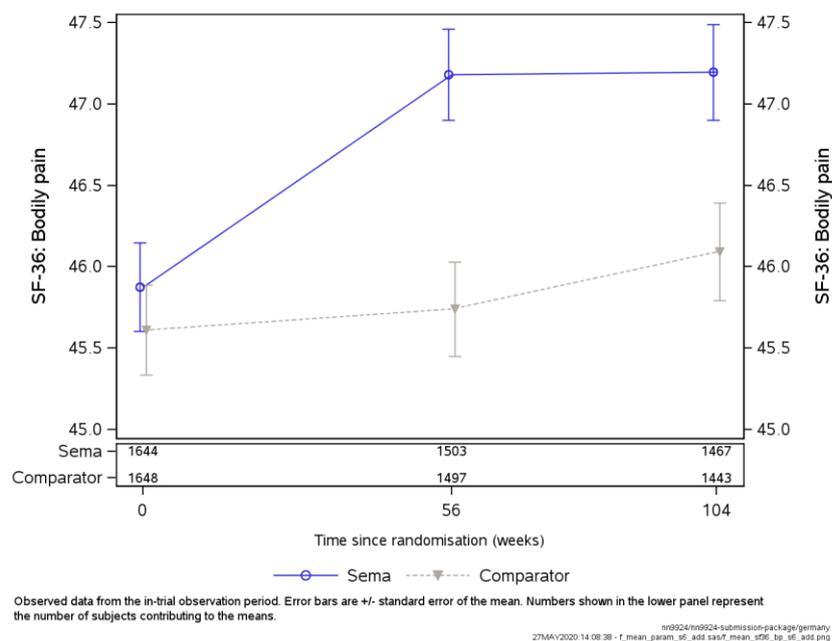


Abbildung 4-66: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Körperliche Schmerzen“ des Fragebogens SF-36v2 über den *in-trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

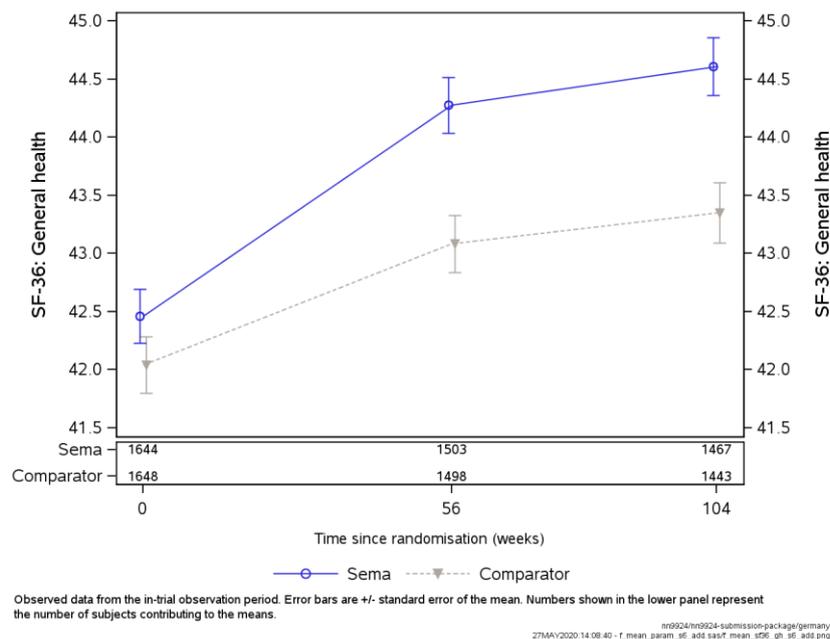


Abbildung 4-67: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Allgemeiner Gesundheitszustand“ des Fragebogens SF-36v2 über den *in-trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

Im zeitlichen Verlauf des PCS des SF-36v2 zeigt sich sowohl unter Semaglutid s.c. als auch unter Placebo von Baseline bis Woche 56 ein deutlicher Anstieg, der bis Woche 104 in etwa konstant blieb (Abbildung 4-63). Ein ähnlicher Verlauf zeigt sich für beide Behandlungsarme in den Dimensionen „Körperliche Funktionsfähigkeit“ und „Körperliche Rollenfunktion“, wobei unter Placebo ein leichter Abfall zu beobachten war (Abbildung 4-64; Abbildung 4-65). Der Wert in der Dimension „Körperliche Schmerzen“ zeigt von Baseline bis Woche 56 unter Semaglutid s.c. eine relativ starke Änderung und verlief dann bis Woche 104 konstant, während er unter Placebo von Woche 0 bis 104 leicht anstieg (Abbildung 4-66). Der Wert der Dimension „Allgemeiner Gesundheitszustand“ blieb sowohl unter Semaglutid s.c. als auch unter Placebo über den gesamten Behandlungszeitraum auf einem leicht steigenden Niveau (Abbildung 4-67).

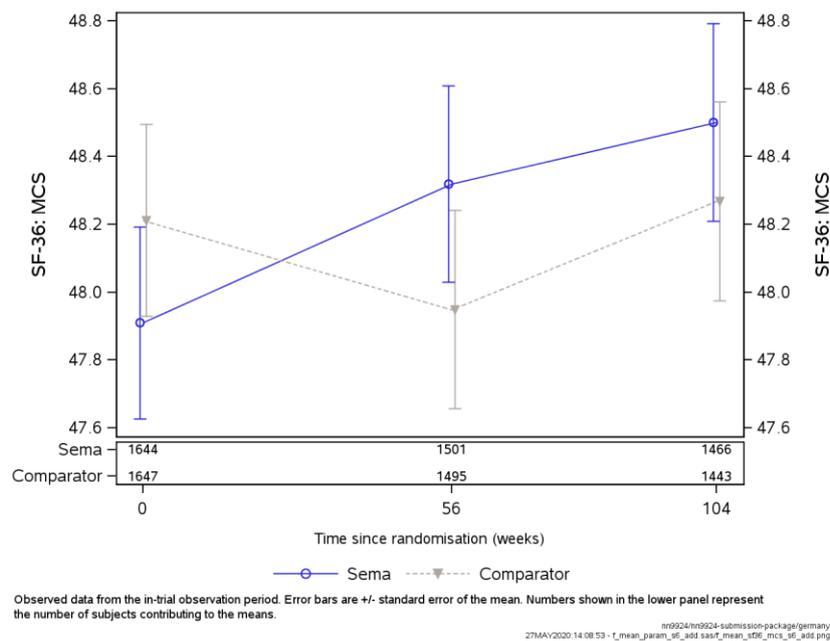


Abbildung 4-68: Zeitlicher Verlauf des MCS des Fragebogens SF-36v2 über den *in-Trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

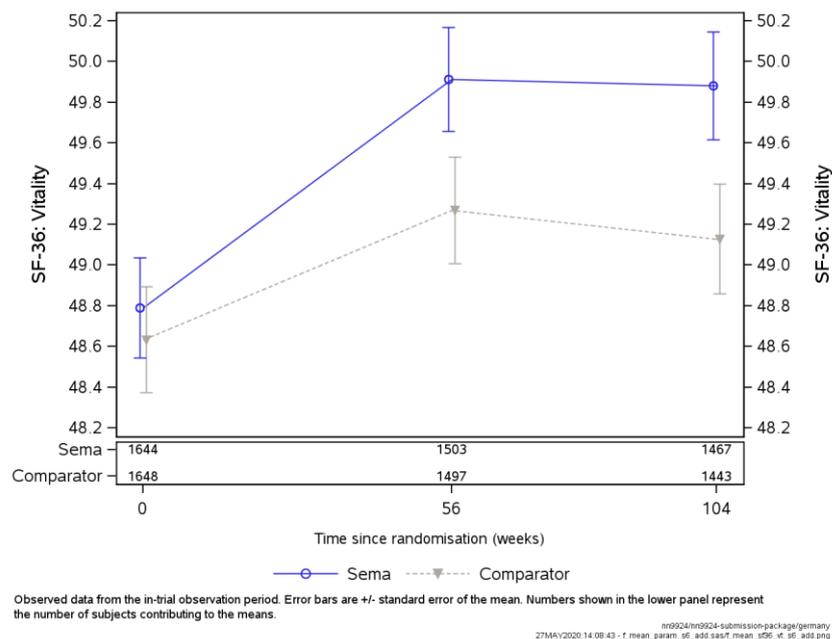


Abbildung 4-69: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Vitalität“ des Fragebogens SF-36v2 über den *in-trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

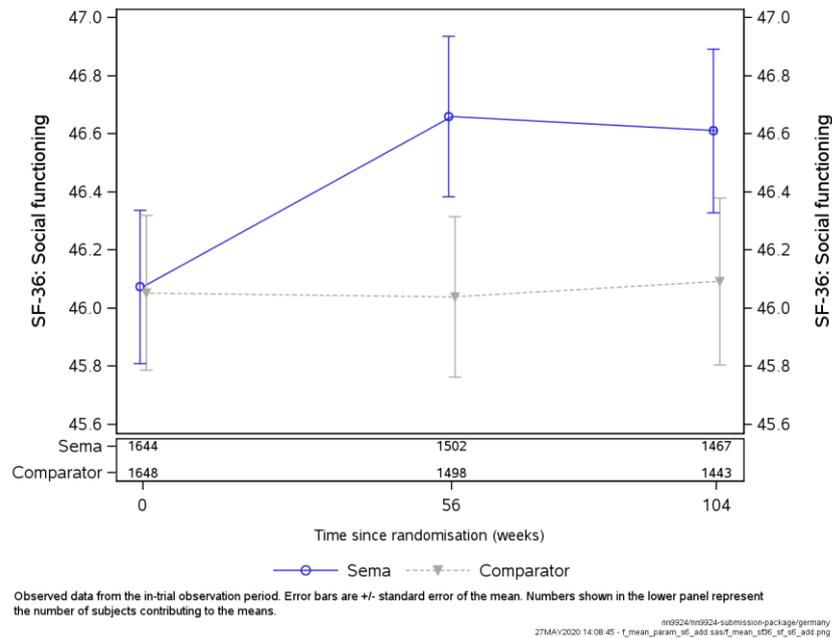


Abbildung 4-70: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Soziale Funktionsfähigkeit“ des Fragebogens SF-36v2 über den *in-trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

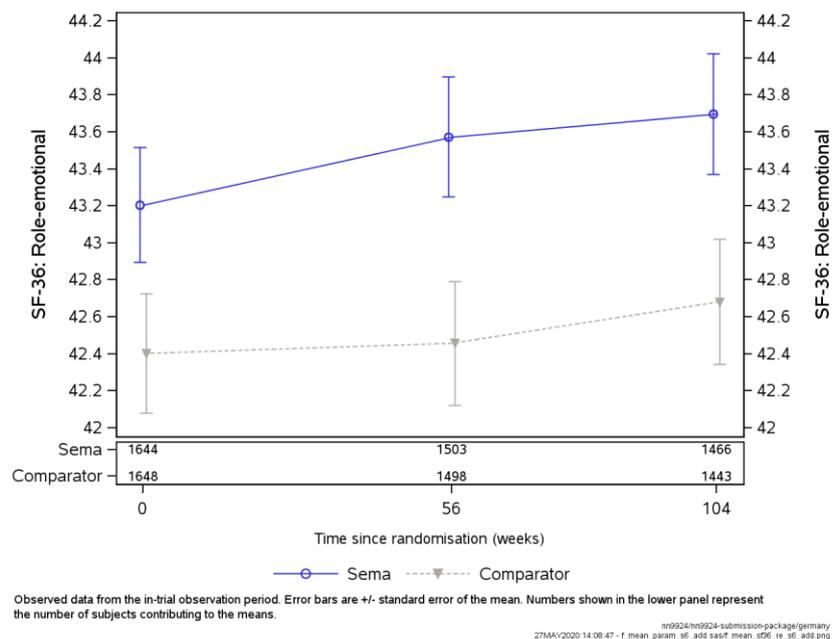


Abbildung 4-71: Verlauf der Werte der Dimension „Emotionale Rollenfunktion“ des Fragebogens SF-36v2 über den *in-trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

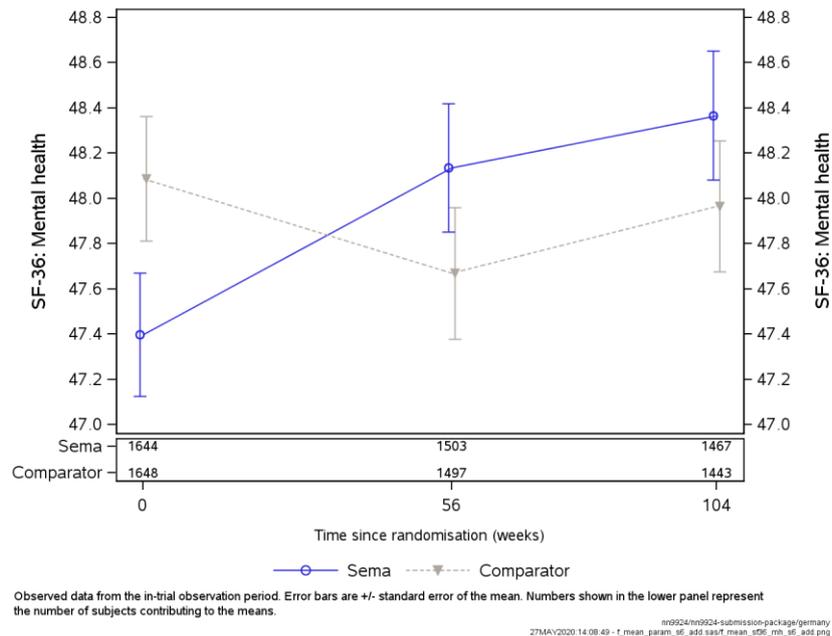


Abbildung 4-72: Zeitlicher Verlauf der Werte der Dimension „Mentaler Gesundheitszustand“ des Fragebogens SF-36v2 über den *in-trial*-Beobachtungszeitraum. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts. Die Zahlen im unteren Feld der Abbildung geben an, wie viele Patienten Daten zu dem aufgetragenen Mittelwert beigetragen haben.

Im zeitlichen Verlauf des MCS des SF-36v2 zeigt sich unter Semaglutid s.c. von Baseline bis Woche 104 ein stetiger Anstieg, während unter Placebo in demselben Zeitraum zunächst eine Reduktion (bis Woche 56) und dann bis Woche 104 ein leichter Anstieg beobachtet wurde (Abbildung 4-68). Der Wert in der Dimension „Vitalität“ stieg hingegen sowohl unter Semaglutid s.c. als auch unter Placebo über die gesamte Studiendauer an, wobei dieser Anstieg in beiden Behandlungsarmen in etwa gleich verlief (Abbildung 4-69). In der Dimension „Soziale Funktionsfähigkeit“ ist unter Semaglutid s.c. bis Woche 56 ein Anstieg zu beobachten, gefolgt von einer leichten Reduktion; während der Wert unter Placebo in etwa konstant blieb (Abbildung 4-70). Ein jeweils ähnlicher Verlauf zeigt sich für die beiden Behandlungsarme in der Dimension „Emotionale Rollenfunktion“ (Abbildung 4-71). Der Wert der Dimension „Mentaler Gesundheitszustand“ stieg unter der Semaglutid-Behandlung von Baseline bis Woche 104 stark an, während unter Placebo bis Woche 56 eine starke Reduktion, gefolgt von einem leichten Anstieg bis Woche 104 zu beobachten ist (Abbildung 4-72).

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

Meta-Analyse

Für diesen Endpunkt liegt ausschließlich das Ergebnis der direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studie SUSTAIN 6 vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.2 Sicherheit

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ (Gesamtraten)

Studie	Operationalisierung
PIONEER 6	<p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Anzahl SUE / Therapieabbruch aufgrund UE bis zum Ende der Behandlung (EoT)</p> <p><u>Definition:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) von Randomisierung bis EoT • Anzahl und Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zwischen Randomisierung und EoT vorzeitig abgebrochen haben <p>Zusätzlich erfolgte eine Auswertung der SUE und UE nach PT und SOC entsprechend des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)</i>, Version 20.1. Für SUE wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der in Morbiditätspunkten abgebildeten SOC durchgeführt.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE):</p> <p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses. Ein SUE war definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das:</p> <ul style="list-style-type: none"> • im Tode endet • in einer lebensbedrohlichen Erfahrung resultiert, d. h. einem Ereignis, bei dem der Patient drohte zu sterben; dies bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tode hätte führen können, wäre es schwerwiegender gewesen. • stationäre Hospitalisierung oder einen verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus resultiert. Der Begriff „Hospitalisierung“ wird verwendet, wenn ein Patient: <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Verdacht auf Übertragung von Infektionserregern über das zu bewertende Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko einer Leberschädigung definiert als ALT oder AST > 3x ULN gleichzeitig mit einem Gesamtbilirubin > 2x ULN, wobei keine alternative Ätiologie vorliegen darf (Hy's Gesetz) <p>Zusätzlich erfolgte eine Auswertung der SUE nach PT und SOC entsprechend des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 20.1.</p> <p>Für SUEs wurde eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) abzüglich relevanter, als Folgekomplikationen der Erkrankung anzusehender Ereignisse durchgeführt. Dazu erfolgte eine Auswertung der Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE abzüglich ausgewählter Preferred Terms (PT), die aus medizinischer Sicht die relevanten diabetes-assoziierten Folgekomplikationen widerspiegeln. Die PTs wurden aus den folgenden System Organ Classes (SOC) ausgewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOC Herzerkrankungen • SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen • SOC Erkrankungen des Nervensystems • SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege • SOC Gefäßerkrankungen • SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen • SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort • SOC Augenerkrankungen • SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes. <p>Die Auswahl der PT erfolgte unter Einbezug medizinischer Experten. Eine Übersicht zu den entsprechenden PT ist Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u></p> <p>Die Auswertung aller SUE-Kategorien erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum. Alle Auswertung (PIONEER 6, SUSTAIN 6 und Meta-Analyse) wurden entsprechend des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA), Version 20.1 durchgeführt.</p> <p>Therapieabbruch aufgrund von UE:</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Zeit von Randomisierung bis zum permanenten Therapieabbruch aufgrund von UE. Ein Therapieabbruch aufgrund von UE wurde definiert als Absetzen des Prüfpräparates nach Ermessen des Prüfärztes ohne Wiederaufnahme der Therapie, sofern dies aufgrund von Sicherheitsbedenken geschah, die im Zusammenhang mit der Therapie mit dem Prüfpräparat stehen. Patienten, die das Prüfpräparat absetzten, wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, sondern sollten, soweit möglich, weiterhin zu den geplanten Visiten erscheinen. In der Studie PIONEER 6 war ein Therapieabbruch somit nicht gleichbedeutend mit einem Studienabbruch. Falls notwendig, konnten im Protokoll definierte Besuche des Studienzentrums in diesen Fällen durch Telefongespräche ersetzt werden. Der primäre Grund für das Absetzen des Prüfpräparates musste im elektronischen Prüfbogen spezifiziert werden.</p> <p>Zusätzlich erfolgte eine deskriptive Auswertung der UE nach PT und SOC entsprechend des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA), Version 20.1.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Analyse:</u> Die Auswertung aller UE-Kategorien erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum.</p>
SUSTAIN 6	<p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Anzahl SUE / UE/ Therapieabbruch aufgrund UE zu Woche 104.</p> <p><u>Definition:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) von Randomisierung bis Woche 104 • Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) von Randomisierung bis Woche 104 • Anzahl und Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zwischen Randomisierung und Woche 104 vorzeitig abgebrochen haben <p>Zusätzlich erfolgte eine Auswertung der SUE und UE nach PT und SOC entsprechend des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA), Version 20.1. Für SUE wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der in Morbiditätspunkten abgebildeten SOC durchgeführt.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Ein SUE ist ein UE, welches:</p> <ul style="list-style-type: none"> • im Tode endet • in einer lebensbedrohlichen Erfahrung resultiert, d. h. einem Ereignis, bei dem der Patient drohte zu sterben; dies bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tode hätte führen können, wäre es schwerwiegender gewesen. • stationäre Hospitalisierung oder einen verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus resultiert. Der Begriff „Hospitalisierung“ wird verwendet, wenn ein Patient: <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Sensitivitätsanalyse</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Für SUEs wurde eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) abzüglich relevanter, als Folgekomplikationen der Erkrankung anzusehender Ereignisse durchgeführt. Dazu erfolgte eine Auswertung der Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE abzüglich ausgewählter Preferred Terms (PT), die aus medizinischer Sicht die relevanten diabetes-assoziierten Folgekomplikationen widerspiegeln. Die PTs wurden aus den folgenden System Organ Classes (SOC) ausgewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOC Herzerkrankungen • SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen • SOC Erkrankungen des Nervensystems • SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege • SOC Gefäßerkrankungen • SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen • SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort • SOC Augenerkrankungen • SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes. <p>Die Auswahl der PT erfolgte unter Einbezug medizinischer Experten. Eine Übersicht zu den entsprechenden PT ist Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Dies beinhaltet laut Definition im Studienprotokoll Ereignisse ab der ersten studienbezogenen Aktivität, nachdem der Patient die Einverständniserklärung unterzeichnet hat und bis zum Follow-Up.</p> <p>UE beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine klinisch signifikante Verschlechterung einer Begleiterkrankung • Ein unerwünschter klinischer Laborwert: Eine klinisch signifikante, anormale 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. <p>Die folgenden Ereignisse sollten nicht als UE berichtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bereits bestehende Vorerkrankungen, einschließlich solche, die als Resultat der Untersuchungen im Rahmen des Screenings festgestellt wurden • Vorab geplante Eingriffe, es sei denn, der Zustand, für den der Eingriff geplant wurde, hat sich nach der ersten studienbezogenen Aktivität verschlechtert, seit der Patient die Einverständniserklärung unterzeichnet hat <p>Einteilung nach Schweregraden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Studie	Operationalisierung
	<p>Nicht-schwerwiegende Hypoglykämien sind UE, werden aber auf Hypoglykämie-Formularen und nicht auf Sicherheits-Formularen berichtet.</p> <p>Ein UE ist entweder ein schwerwiegendes UE (SUE) oder ein nicht-schwerwiegendes UE.</p> <p>Therapieabbruch aufgrund von UE:</p> <p>Falls notwendig, konnte das Prüfartzneimittel aus Sicherheitsgründen, die im Zusammenhang mit dem Prüfartzneimittel standen, nach Ermessen des Prüfartztes abgesetzt werden. In diesen Fällen sollte die Therapie mit dem Prüfartzneimittel nicht wieder begonnen werden. Patienten, die das Prüfartzneimittel 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 Absetzen des Prüfartzneimittels musste im elektronischen Prüfbogen spezifiziert werden.</p> <p>Da in der Studie SUSTAIN 6 das Absetzen der Studienmedikation gemäß Protokoll nicht zum Studienabbruch führte, wird im Dossier die Rate der vorzeitigen Therapieabbrüche dargestellt.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung aller UE-Kategorien erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum. Vergleich Semaglutid (gepoolte Dosierungen) vs. Placebo (gepoolte Dosierungen).</p>

4.3.1.3.1.2.1.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)

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 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

SUSTAIN 6

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *in-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ ist somit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
Hauptanalyse (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.648	1.472 (89,3)	1,10 [1,03; 1,19]	0,0075
Placebo	1.649	1.484 (90,0)		
Schweregrad (FAS, <i>in-trial</i>)				
Mild				
Semaglutid s.c.	1.648	1.321 (80,2)	1,09 [1,01; 1,17]	0,0322
Placebo	1.649	1.320 (80,0)		
Moderat				
Semaglutid s.c.	1.648	997 (60,5)	1,08 [0,99; 1,18]	0,0748
Placebo	1.649	978 (59,3)		
Schwer				
Semaglutid s.c.	1.648	407 (24,7)	1,02 [0,89; 1,17]	0,7921
Placebo	1.649	410 (24,9)		
1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid s.c. / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde.				
2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test).				
n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis				
Post-hoc Analyse				

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 war bei 1.472 Patienten (89,3 %) mit Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung und 1.484 Patienten (90,0 %) mit Placebo + SoC mindestens ein UE aufgetreten. Trotz des numerischen Vorteils zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC, entspricht dies einem HR von 1,10 [1,03; 1,19] zugunsten von Placebo + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p = 0,0075$). Das RR hingegen liegt bei 0,99 [0,97; 1,02] mit einem p-Wert von 0,5299. Die kumulative Inzidenz (Abbildung 4-73) zeigt, dass unter Semaglutid s.c. UEs früher auftreten, woraus sich in der Ereigniszeitanalyse ein Nachteil für Semaglutid ergibt. Ab Woche 40 ist die Prävalenz der UE in beiden Behandlungsarmen hingegen nahezu identisch. Die Abbildung 4-74 und Abbildung 4-75 lassen darauf schließen, dass es sich bei den unter Semaglutid s.c. früh auftretenden Ereignissen hauptsächlich um gastrointestinale Ereignisse handelt.

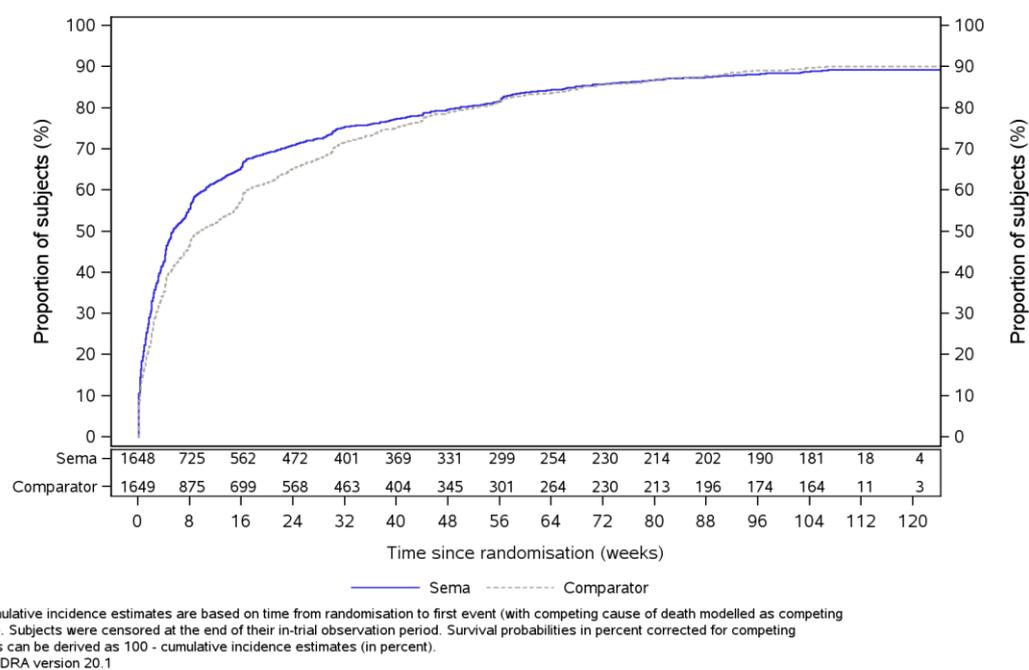


Abbildung 4-73: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten UE für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

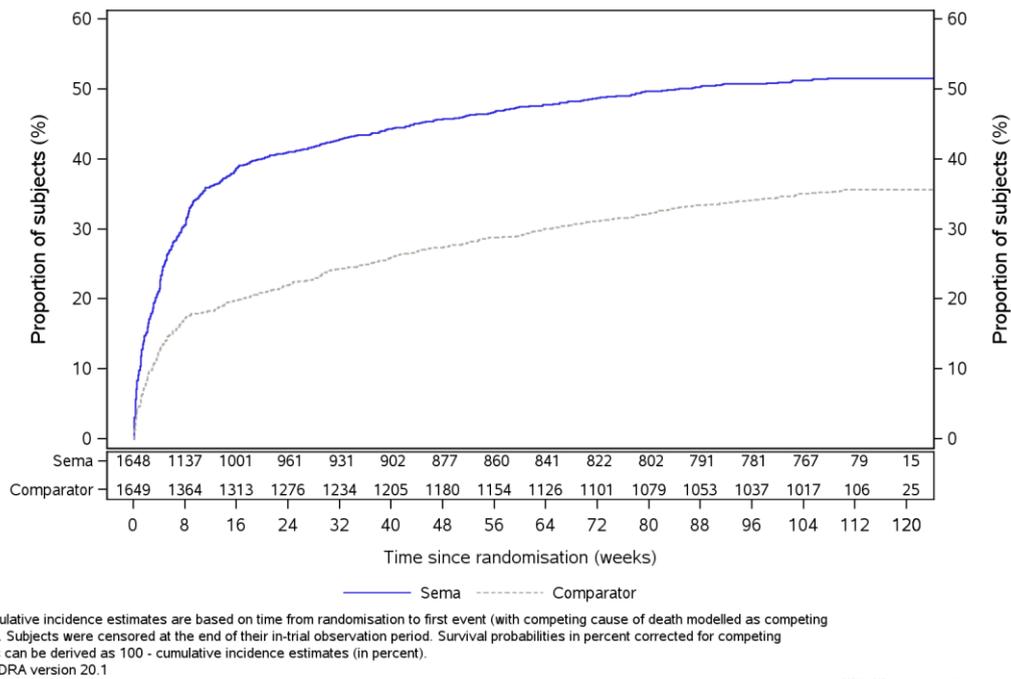


Abbildung 4-74: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignis aus dem SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

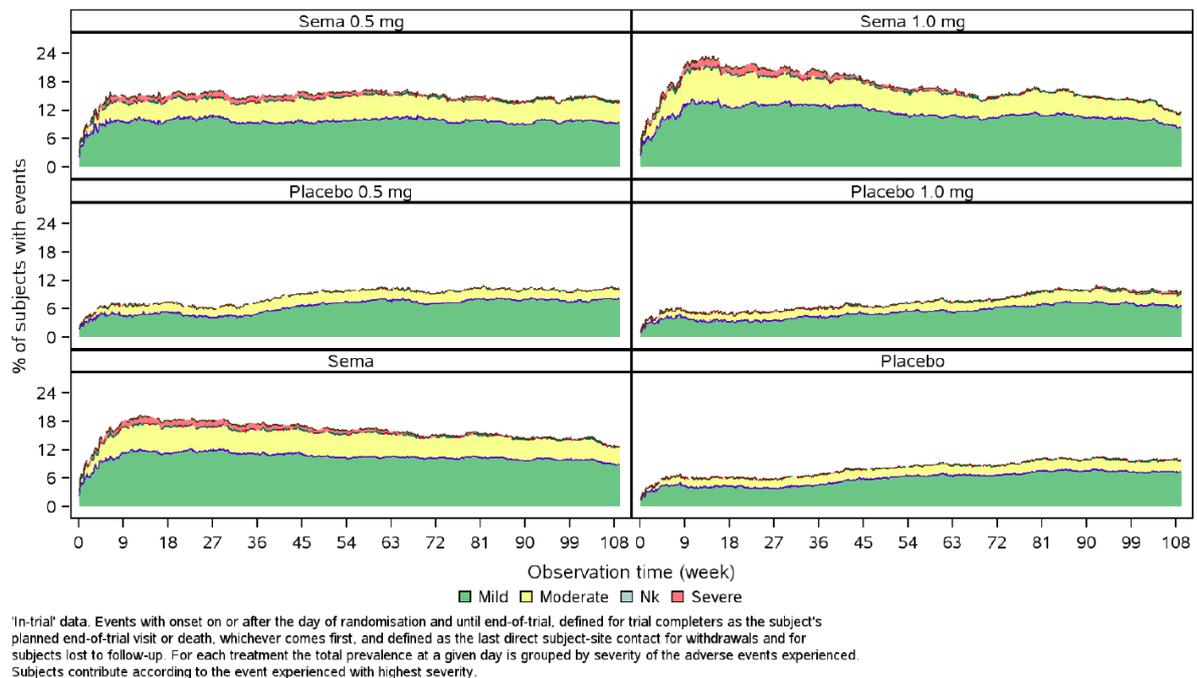


Abbildung 4-75: Prävalenz gastrointestinaler Ereignisse nach Behandlungswoche und Schweregrad (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

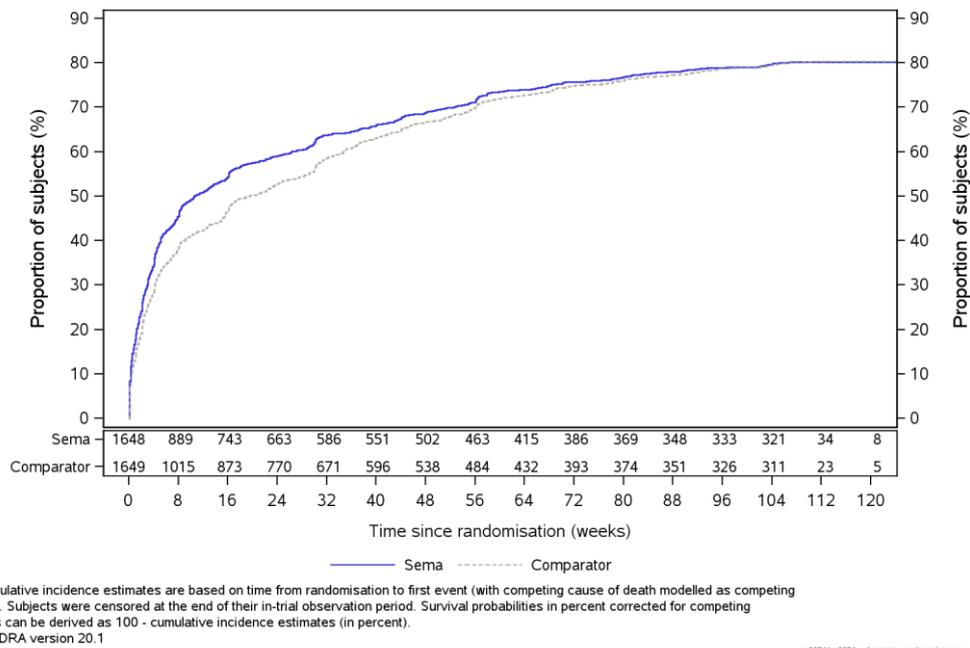


Abbildung 4-76: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten UE des Schweregrads „mild“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

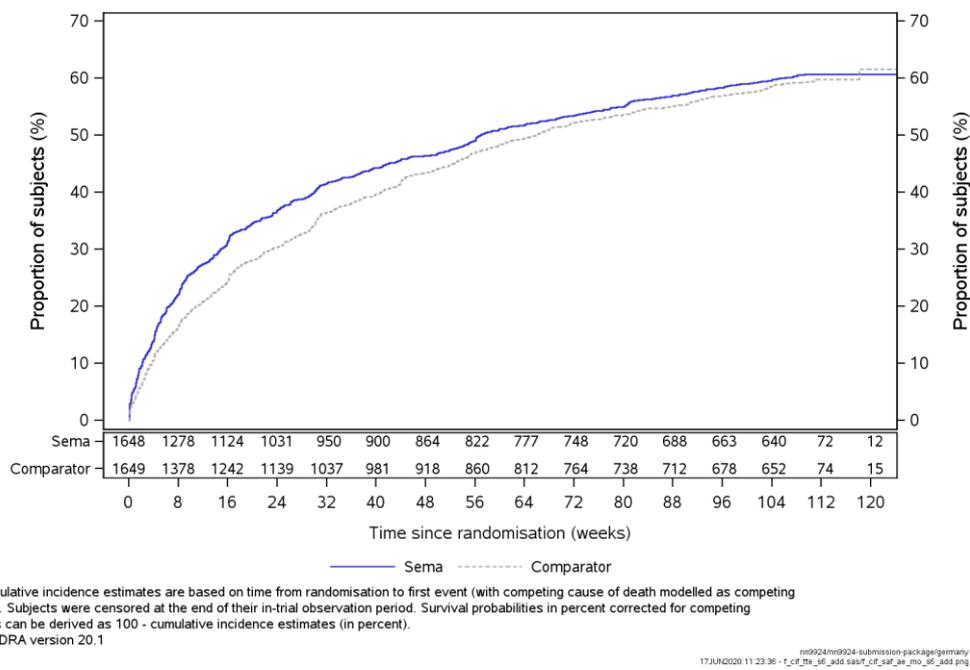


Abbildung 4-77: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten UE des Schweregrads „moderat“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

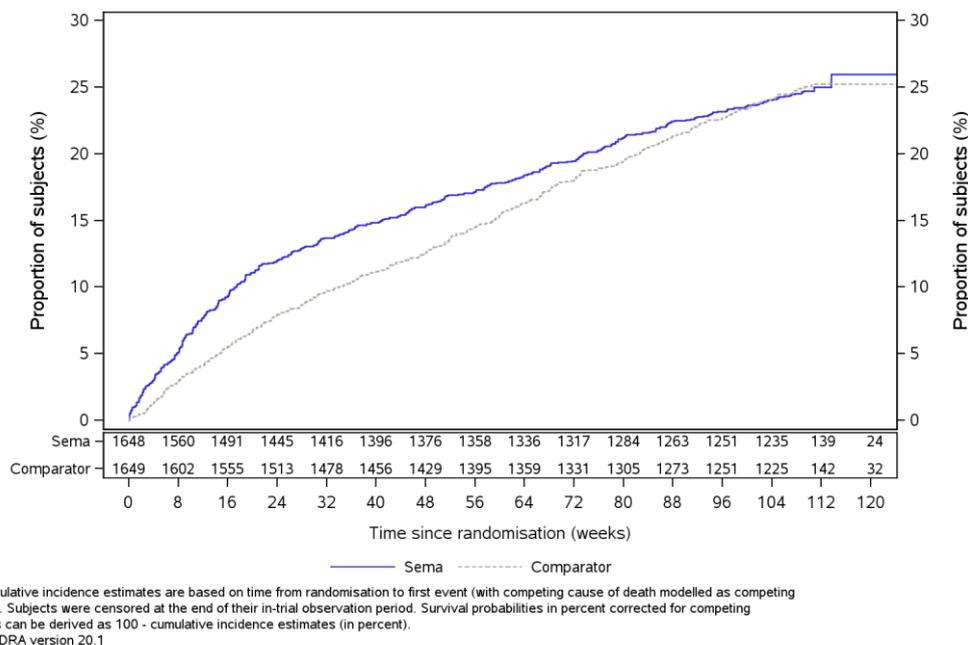


Abbildung 4-78: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten UE des Schweregrads „schwer“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

Jegliche UE nach MedDRA

In Tabelle 4-89 und Tabelle 4-90 sind die Ergebnisse für diejenigen unerwünschten Ereignisse nach MedDRA Systemorganklasse (*System Organ Class, SOC*) und bevorzugtem Begriff (*Preferred Term, PT*) dargestellt. Die UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) nach MedDRA sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-89: Deskriptive Darstellung der UE nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Zeit bis UE nach SOC				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹	p-Wert ²
			[95 %-KI]	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Semaglutid s.c.	1.648	136 (8,3)	0,97 [0,76; 1,22]	0,7669
Placebo	1.649	141 (8,6)		
SOC Herzerkrankungen				
Semaglutid s.c.	1.648	323 (19,6)	0,88 [0,76; 1,02]	0,1006
Placebo	1.649	362 (22,0)		
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Semaglutid s.c.	1.648	69 (4,2)	1,21 [0,86; 1,73]	0,2769
Placebo	1.649	57 (3,5)		

Zeit bis UE nach SOC				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹	p-Wert ²
			[95 %-KI]	
SOC Endokrine Erkrankungen				
Semaglutid s.c.	1.648	49 (3,0)	1,02 [0,69; 1,52]	0,9226
Placebo	1.649	48 (2,9)		
SOC Augenerkrankungen				
Semaglutid s.c.	1.648	334 (20,3)	1,15 [0,99; 1,35]	0,0741
Placebo	1.649	293 (17,8)		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Semaglutid s.c.	1.648	849 (51,5)	1,73 [1,55; 1,92]	<0,0001
Placebo	1.649	584 (35,4)		
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Semaglutid s.c.	1.648	277 (16,8)	0,97 [0,82; 1,14]	0,6802
Placebo	1.649	288 (17,5)		
SOC Leber- und Gallenerkrankungen				
Semaglutid s.c.	1.648	96 (5,8)	0,97 [0,73; 1,29]	0,8350
Placebo	1.649	99 (6,0)		
SOC Erkrankungen des Immunsystems				
Semaglutid s.c.	1.648	27 (1,6)	1,59 [0,87; 2,92]	0,1342
Placebo	1.649	17 (1,0)		
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Semaglutid s.c.	1.648	775 (47,0)	0,96 [0,87; 1,06]	0,4625
Placebo	1.649	800 (48,5)		
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Semaglutid s.c.	1.648	270 (16,4)	0,81 [0,69; 0,95]	0,0087
Placebo	1.649	327 (19,8)		
SOC Untersuchungen				
Semaglutid s.c.	1.648	404 (24,5)	1,09 [0,95; 1,26]	0,2075
Placebo	1.649	373 (22,6)		
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Semaglutid s.c.	1.648	446 (27,1)	1,18 [1,03; 1,35]	0,0149
Placebo	1.649	395 (24,0)		
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Semaglutid s.c.	1.648	471 (28,6)	0,91 [0,81; 1,04]	0,1644
Placebo	1.649	507 (30,7)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeit bis UE nach SOC				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹	p-Wert ²
			[95 %-KI]	
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Semaglutid s.c.	1.648	138 (8,4)	1,11 [0,87; 1,41]	0,3987
Placebo	1.649	125 (7,6)		
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
Semaglutid s.c.	1.648	410 (24,9)	0,95 [0,83; 1,09]	0,4742
Placebo	1.649	430 (26,1)		
SOC Psychiatrische Erkrankungen				
Semaglutid s.c.	1.648	134 (8,1)	1,33 [1,03; 1,72]	0,0288
Placebo	1.649	102 (6,2)		
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Semaglutid s.c.	1.648	314 (19,1)	0,82 [0,70; 0,95]	0,0084
Placebo	1.649	376 (22,8)		
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
Semaglutid s.c.	1.648	73 (4,4)	1,09 [0,78; 1,52]	0,5991
Placebo	1.649	67 (4,1)		
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Semaglutid s.c.	1.648	277 (16,8)	0,92 [0,78; 1,08]	0,3193
Placebo	1.649	297 (18,0)		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Semaglutid s.c.	1.648	199 (12,1)	0,88 [0,73; 1,07]	0,2066
Placebo	1.649	224 (13,6)		
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe				
Semaglutid s.c.	1.648	122 (7,4)	0,71 [0,56; 0,89]	0,0034
Placebo	1.649	170 (10,3)		
SOC Gefäßerkrankungen				
Semaglutid s.c.	1.648	207 (12,6)	0,93 [0,77; 1,12]	0,4236
Placebo	1.649	223 (13,5)		
1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis <i>Post-hoc</i> -Analyse				

UE der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Erkrankungen der Niere und Harnwege“ sowie „Chirurgische und medizinische Eingriffe“ traten unter Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung signifikant seltener auf als unter Placebo + SoC.

Im Semaglutid-Arm waren signifikant mehr UE der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ (siehe Abbildung 4-74), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie „Psychiatrische Erkrankungen“ zu verzeichnen als unter Placebo.

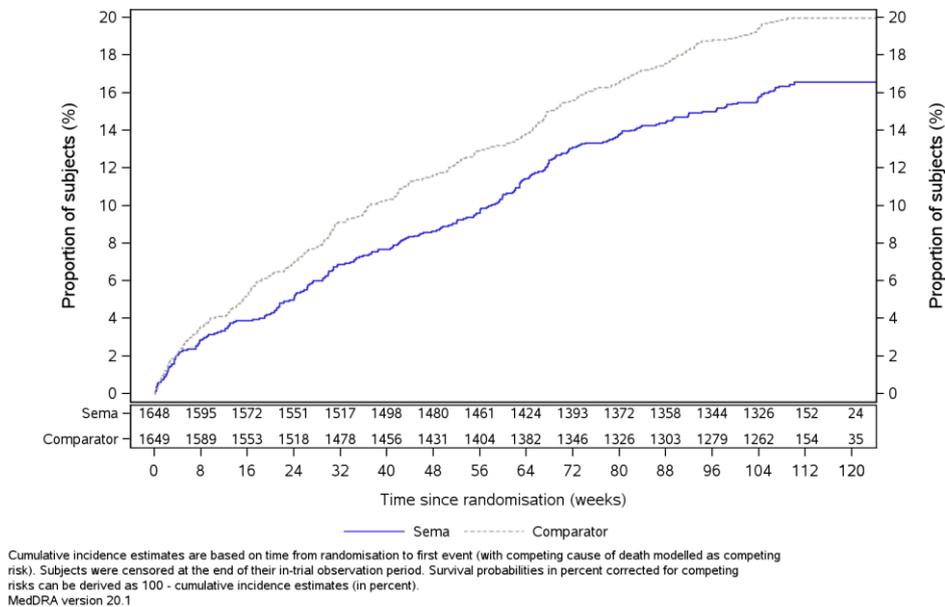


Abbildung 4-79: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignis aus dem SOC „Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

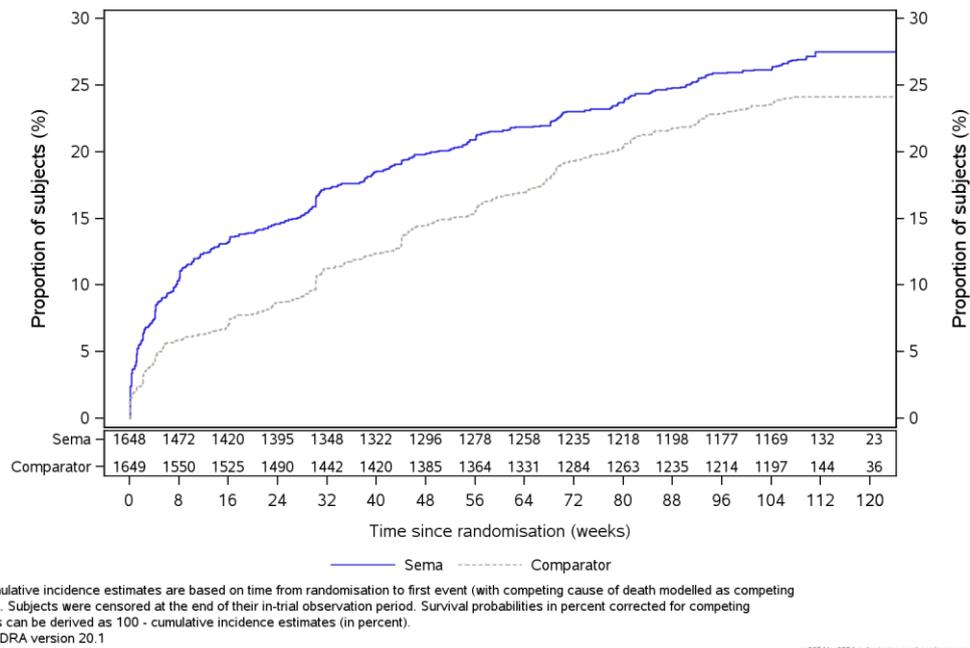


Abbildung 4-80: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignis aus dem SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

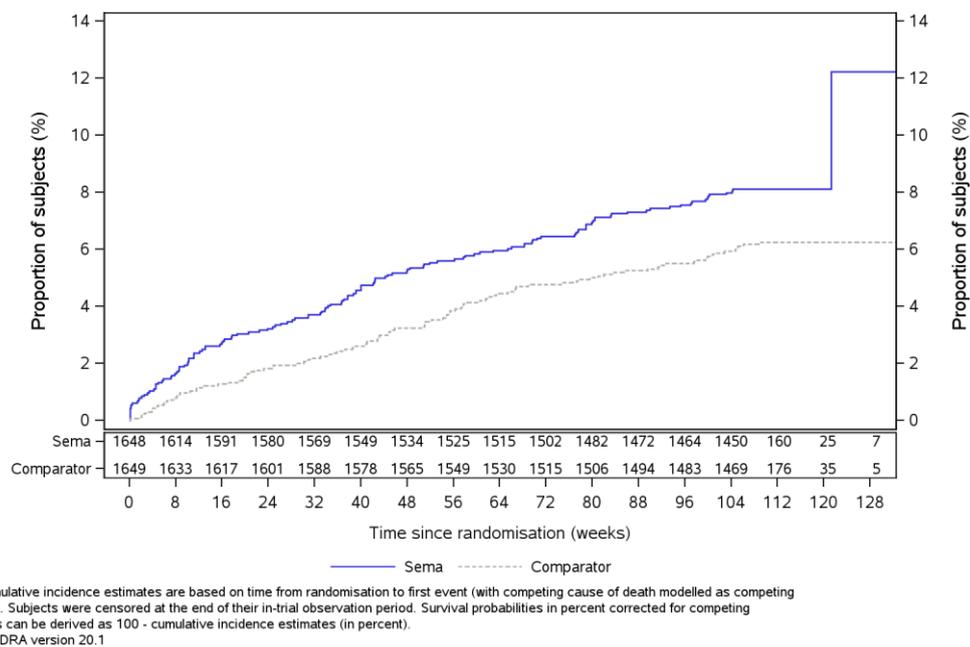


Abbildung 4-81: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignis aus dem SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

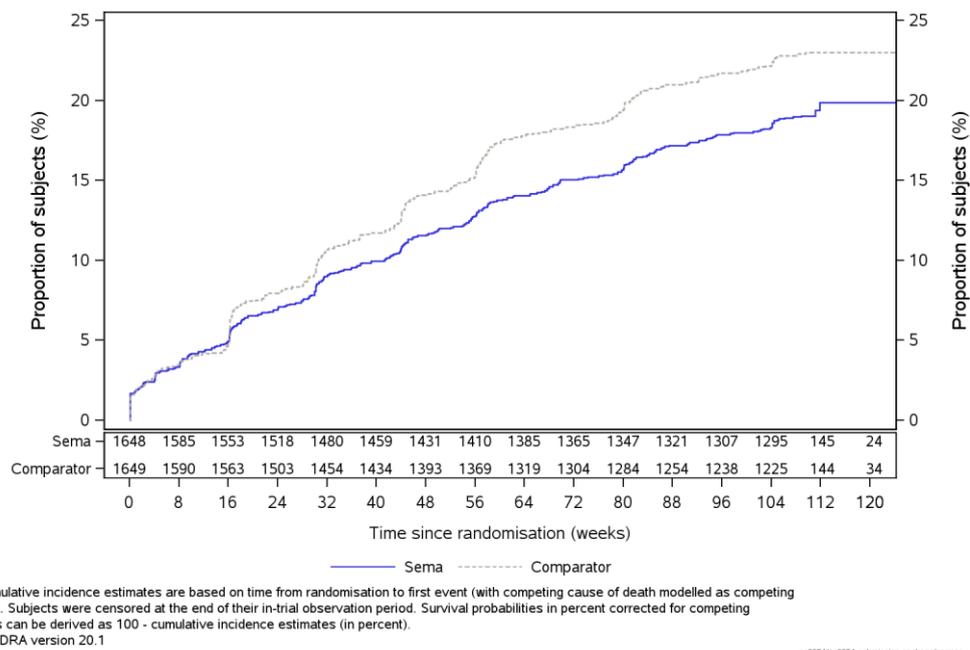


Abbildung 4-82: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignis aus dem SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

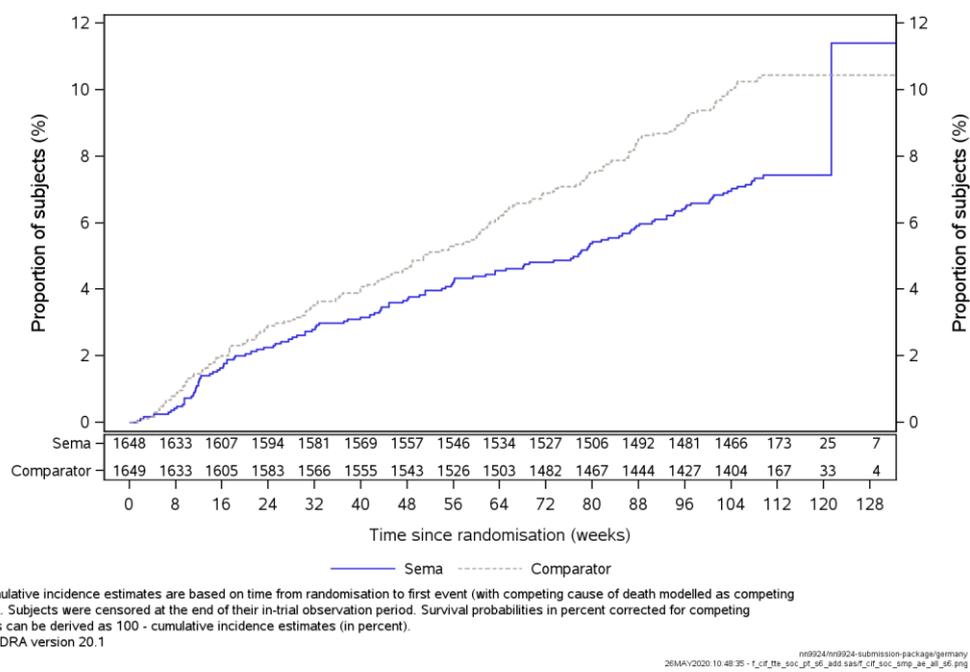


Abbildung 4-83: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignis aus dem SOC „Chirurgische und medizinische Eingriffe“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

Tabelle 4-90: Deskriptive Darstellung der UE nach MedDRA PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Zeit bis UE nach PT				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
Abdominale Beschwerden				
Semaglutid s.c.	1.648	74 (4,5)	2,03 [1,37; 3,01]	0,0005
Placebo	1.649	37 (2,2)		
Bauch aufgetrieben				
Semaglutid s.c.	1.648	33 (2,0)	1,58 [0,92; 2,73]	0,1006
Placebo	1.649	21 (1,3)		
Abdominalschmerz				
Semaglutid s.c.	1.648	84 (5,1)	1,24 [0,90; 1,71]	0,1807
Placebo	1.649	68 (4,1)		
Schmerzen Oberbauch				
Semaglutid s.c.	1.648	77 (4,7)	2,00 [1,36; 2,94]	0,0004
Placebo	1.649	39 (2,4)		
Akute Nierenschädigung				
Semaglutid s.c.	1.648	34 (2,1)	0,68 [0,44; 1,04]	0,0776
Placebo	1.649	50 (3,0)		
Akuter Myokardinfarkt				
Semaglutid s.c.	1.648	29 (1,8)	0,68 [0,43; 1,10]	0,1162
Placebo	1.649	42 (2,5)		
Amylase erhöht				
Semaglutid s.c.	1.648	79 (4,8)	1,42 [1,01; 2,00]	0,0447
Placebo	1.649	56 (3,4)		
Anämie				
Semaglutid s.c.	1.648	83 (5,0)	0,86 [0,64; 1,16]	0,3222
Placebo	1.649	96 (5,8)		
Angina pectoris				
Semaglutid s.c.	1.648	40 (2,4)	0,75 [0,50; 1,13]	0,1736
Placebo	1.649	53 (3,2)		
Angina pectoris instabil				
Semaglutid s.c.	1.648	29 (1,8)	0,64 [0,40; 1,02]	0,0612
Placebo	1.649	45 (2,7)		
Angst				
Semaglutid s.c.	1.648	24 (1,5)	1,09 [0,61; 1,94]	0,7689
Placebo	1.649	22 (1,3)		

Zeit bis UE nach PT				
Behandlung	N	n (%)	HR¹ [95 %-KI]	p-Wert²
Arthralgie				
Semaglutid s.c.	1.648	76 (4,6)	0,64 [0,48; 0,85]	0,0024
Placebo	1.649	117 (7,1)		
Asthenie				
Semaglutid s.c.	1.648	42 (2,5)	1,63 [1,00; 2,66]	0,0508
Placebo	1.649	26 (1,6)		
Vorhofflimmern				
Semaglutid s.c.	1.648	50 (3,0)	0,86 [0,59; 1,26]	0,4340
Placebo	1.649	58 (3,5)		
Rückenschmerz				
Semaglutid s.c.	1.648	108 (6,6)	1,07 [0,81; 1,39]	0,6752
Placebo	1.649	102 (6,2)		
Gutartige Prostatahyperplasie				
Semaglutid s.c.	1.648	27 (1,6)	1,81 [0,96; 3,40]	0,0660
Placebo	1.649	15 (0,9)		
Kreatinin im Blut erhöht				
Semaglutid s.c.	1.648	36 (2,2)	0,88 [0,56; 1,37]	0,5646
Placebo	1.649	41 (2,5)		
Bronchitis				
Semaglutid s.c.	1.648	87 (5,3)	0,82 [0,62; 1,09]	0,1757
Placebo	1.649	105 (6,4)		
Herzinsuffizienz				
Semaglutid s.c.	1.648	24 (1,5)	1,41 [0,76; 2,63]	0,2774
Placebo	1.649	17 (1,0)		
Stauungsinsuffizienz				
Semaglutid s.c.	1.648	36 (2,2)	0,90 [0,57; 1,41]	0,6386
Placebo	1.649	40 (2,4)		
Katarakt				
Semaglutid s.c.	1.648	100 (6,1)	1,16 [0,87; 1,55]	0,3114
Placebo	1.649	86 (5,2)		
Katarakt-Operation				
Semaglutid s.c.	1.648	14 (0,8)	0,77 [0,39; 1,56]	0,4728
Placebo	1.649	18 (1,1)		

Zeit bis UE nach PT				
Behandlung	N	n (%)	HR¹ [95 %-KI]	p-Wert²
Zellulitis				
Semaglutid s.c.	1.648	34 (2,1)	0,69 [0,45; 1,07]	0,0980
Placebo	1.649	49 (3,0)		
Brustkorbbeschwerden				
Semaglutid s.c.	1.648	15 (0,9)	0,83 [0,42; 1,65]	0,5965
Placebo	1.649	18 (1,1)		
Brustkorbschmerz				
Semaglutid s.c.	1.648	16 (1,0)	0,50 [0,27; 0,91]	0,0226
Placebo	1.649	32 (1,9)		
Cholelithiasis				
Semaglutid s.c.	1.648	38 (2,3)	1,23 [0,76M 1,97]	0,4013
Placebo	1.649	31 (1,9)		
Chronische Nierenerkrankung				
Semaglutid s.c.	1.648	26 (1,6)	0,60 [0,37; 0,98]	0,0399
Placebo	1.649	43 (2,6)		
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung				
Semaglutid s.c.	1.648	20 (1,2)	0,64 [0,37; 1,13]	0,1225
Placebo	1.649	31 (1,9)		
Konjunktivitis				
Semaglutid s.c.	1.648	21 (1,3)	1,91 [0,92; 3,96]	0,0828
Placebo	1.649	11 (0,7)		
Obstipation				
Semaglutid s.c.	1.648	127 (7,7)	1,76 [1,32; 2,34]	0,0001
Placebo	1.649	74 (4,5)		
Kontusion				
Semaglutid s.c.	1.648	20 (1,2)	0,62 [0,36; 1,09]	0,0979
Placebo	1.649	32 (1,9)		
Einführung einer Stens in eine Koronararterie				
Semaglutid s.c.	1.648	27 (1,6)	0,73 [0,44; 1,19]	0,2041
Placebo	1.649	37 (2,2)		
Koronararterien-Bypass				
Semaglutid s.c.	1.648	13 (0,8)	0,54 [0,27; 1,06]	0,0718
Placebo	1.649	24 (1,5)		

Zeit bis UE nach PT				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
Koronare Herzerkrankung				
Semaglutid s.c.	1.648	23 (1,4)	1,35 [0,72; 2,53]	0,3459
Placebo	1.649	17 (1,0)		
Koronare Revaskularisierung				
Semaglutid s.c.	1.648	24 (1,5)	1,00 [0,57; 1,76]	1,0000
Placebo	1.649	24 (1,5)		
Husten				
Semaglutid s.c.	1.648	68 (4,1)	0,79 [0,57; 1,08]	0,1371
Placebo	1.649	86 (5,2)		
Zystitis				
Semaglutid s.c.	1.648	23 (1,4)	1,00 [0,56; 1,78]	0,9974
Placebo	1.649	23 (1,4)		
Appetit vermindert				
Semaglutid s.c.	1.648	161 (9,8)	6,02 [4,03; 8,99]	< 0,0001
Placebo	1.649	28 (1,7)		
Depression				
Semaglutid s.c.	1.648	51 (3,1)	1,55 [1,00; 2,41]	0,0487
Placebo	1.649	33 (2,0)		
Diabetes mellitus				
Semaglutid s.c.	1.648	21 (1,3)	0,59 [0,35; 1,02]	0,0597
Placebo	1.649	35 (2,1)		
Diabetes mellitus ungenügend eingestellt				
Semaglutid s.c.	1.648	23 (1,4)	0,60 [0,36; 1,01]	0,0524
Placebo	1.649	38 (2,3)		
Diabetischer Fuß				
Semaglutid s.c.	1.648	17 (1,0)	1,00 [0,51; 1,95]	0,9907
Placebo	1.649	17 (1,09)		
Diabetische Nephropathie				
Semaglutid s.c.	1.648	17 (1,0)	0,77 [0,41; 1,45]	0,4221
Placebo	1.649	22 (1,3)		
Diabetische Neuropathie				
Semaglutid s.c.	1.648	21 (1,3)	0,78 [0,44; 1,37]	0,3822
Placebo	1.649	27 (1,6)		

Zeit bis UE nach PT				
Behandlung	N	n (%)	HR¹ [95 %-KI]	p-Wert²
Diabetische Retinopathie				
Semaglutid s.c.	1.648	108 (6,6)	1,31 [0,98; 1,74]	0,0648
Placebo	1.649	83 (5,0)		
Diarrhoe				
Semaglutid s.c.	1.648	299 (18,1)	1,69 [1,41; 2,03]	< 0,0001
Placebo	1.649	185 (11,2)		
Schwindelgefühl				
Semaglutid s.c.	1.648	99 (6,0)	1,28 [0,95; 1,72]	0,1020
Placebo	1.649	78 (4,7)		
Dyslipidämie				
Semaglutid s.c.	1.648	47 (2,9)	0,96 [0,64; 1,43]	0,8335
Placebo	1.649	49 (3,0)		
Dyspepsie				
Semaglutid s.c.	1.648	114 (6,9)	2,87 [2,01; 4,09]	< 0,0001
Placebo	1.649	41 (2,5)		
Dyspnoe				
Semaglutid s.c.	1.648	41 (2,5)	0,91 [0,59; 1,39]	0,6537
Placebo	1.649	45 (2,7)		
Aufstoßen				
Semaglutid s.c.	1.648	29 (1,8)	Not est	Not est
Placebo	1.649	0 (0,0)		
Sturz				
Semaglutid s.c.	1.648	56 (3,4)	0,80 [0,56; 1,13]	0,2057
Placebo	1.649	70 (4,2)		
Ermüdung				
Semaglutid s.c.	1.648	66 (4,0)	1,62 [1,10; 2,40]	0,0150
Placebo	1.649	41 (2,5)		
Flatulenz				
Semaglutid s.c.	1.648	48 (2,9)	2,85 [1,64; 4,96]	0,0002
Placebo	1.649	17 (1,0)		
Gastritis				
Semaglutid s.c.	1.648	40 (2,4)	1,75 [1,05; 2,93]	0,0319
Placebo	1.649	23 (1,4)		

Zeit bis UE nach PT				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
Gastroenteritis				
Semaglutid s.c.	1.648	51 (3,1)	1,12 [0,75; 1,66]	0,5910
Placebo	1.649	46 (2,8)		
Virale Gastroenteritis				
Semaglutid s.c.	1.648	21 (1,3)	1,62 [0,81; 3,23]	0,1723
Placebo	1.649	13 (0,8)		
Gastroösophageale Refluxerkrankung				
Semaglutid s.c.	1.648	67 (4,1)	2,96 [1,85; 4,76]	< 0,0001
Placebo	1.649	23 (1,4)		
Gicht				
Semaglutid s.c.	1.648	32 (1,9)	1,39 [0,82; 2,38]	0,2233
Placebo	1.649	23 (1,4)		
Hämaturie				
Semaglutid s.c.	1.648	11 (0,7)	0,61 [0,29; 1,29]	0,1935
Placebo	1.649	18 (1,1)		
Hämoglobin erniedrigt				
Semaglutid s.c.	1.648	12 (0,7)	0,70 [0,34; 1,47]	0,3503
Placebo	1.649	17 (1,0)		
Hämorrhoiden				
Semaglutid s.c.	1.648	24 (1,5)	1,60 [0,84; 3,05]	0,1521
Placebo	1.649	15 (0,9)		
Kopfschmerz				
Semaglutid s.c.	1.648	114 (6,9)	0,80 [0,63; 1,03]	0,0805
Placebo	1.649	141 (8,6)		
Steatosis hepatis				
Semaglutid s.c.	1.648	38 (2,3)	0,84 [0,55; 1,30]	0,4381
Placebo	1.649	45 (2,7)		
Herpes Zoster				
Semaglutid s.c.	1.648	29 (1,8)	1,07 [0,63; 1,81]	0,7980
Placebo	1.649	27 (1,6)		
Hyperkalzämie				
Semaglutid s.c.	1.648	24 (1,5)	1,09 [0,61; 1,95]	0,7680
Placebo	1.649	22 (1,3)		

Zeit bis UE nach PT				
Behandlung	N	n (%)	HR¹ [95 %-KI]	p-Wert²
Hyperglykämie				
Semaglutid s.c.	1.648	26 (1,6)	0,43 [0,27; 0,69]	0,0004
Placebo	1.649	59 (3,6)		
Hyperkaliämie				
Semaglutid s.c.	1.648	38 (2,3)	0,80 [0,52; 1,23]	0,3183
Placebo	1.649	47 (2,9)		
Hypertonie				
Semaglutid s.c.	1.648	65 (3,9)	0,79 [0,57; 1,09]	0,1498
Placebo	1.649	82 (5,0)		
Hypertriglyzeridämie				
Semaglutid s.c.	1.648	27 (1,6)	0,84 [0,50; 1,41]	0,5115
Placebo	1.649	32 (1,9)		
Hypoästhesie				
Semaglutid s.c.	1.648	18 (1,1)	1,12 [0,57; 2,20]	0,7347
Placebo	1.649	16 (1,0)		
Hypoglykämie				
Semaglutid s.c.	1.648	19 (1,2)	0,67 [0,38; 1,21]	0,1856
Placebo	1.649	28 (1,7)		
Hypokaliämie				
Semaglutid s.c.	1.648	22 (1,3)	0,85 [0,48; 1,49]	0,5670
Placebo	1.649	26 (1,6)		
Hypotonie				
Semaglutid s.c.	1.648	33 (2,0)	1,00 [0,62; 1,63]	0,9900
Placebo	1.649	33 (2,0)		
Hypothyreose				
Semaglutid s.c.	1.648	17 (1,0)	1,13 [0,57; 2,27]	0,7273
Placebo	1.649	15 (0,9)		
Grippe				
Semaglutid s.c.	1.648	100 (6,1)	1,02 [0,77; 1,34]	0,9014
Placebo	1.649	98 (5,9)		
Schlaflosigkeit				
Semaglutid s.c.	1.648	41 (2,5)	1,72 [1,04; 2,84]	0,0351
Placebo	1.649	24 (1,5)		

Zeit bis UE nach PT				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
Ischämischer Schlaganfall				
Semaglutid s.c.	1.648	15 (0,9)	0,71 [0,37; 1,38]	0,3154
Placebo	1.649	21 (1,3)		
Gelenkschwellung				
Semaglutid s.c.	1.648	6 (0,4)	0,33 [0,13; 0,83]	0,0191
Placebo	1.649	18 (1,1)		
Dickdarpolyp				
Semaglutid s.c.	1.648	22 (1,3)	1,15 [0,62; 2,13]	0,6475
Placebo	1.649	19 (1,2)		
Bänderzerrung				
Semaglutid s.c.	1.648	16 (1,0)	0,89 [0,45; 1,74]	0,7253
Placebo	1.649	18 (1,1)		
Verletzung der Gliedmassen				
Semaglutid s.c.	1.648	18 (1,1)	0,89 [0,47; 1,69]	0,7328
Placebo	1.649	20 (1,2)		
Lipase erhöht				
Semaglutid s.c.	1.648	184 (11,2)	1,38 [1,11; 1,72]	0,0044
Placebo	1.649	135 (8,2)		
Infektion lokalisiert				
Semaglutid s.c.	1.648	23 (1,4)	0,92 [0,52; 1,62]	0,7673
Placebo	1.649	25 (1,5)		
Mikroalbuminurie				
Semaglutid s.c.	1.648	60 (3,6)	0,68 [0,49; 0,94]	0,0190
Placebo	1.649	88 (5,3)		
Muskelspasmen				
Semaglutid s.c.	1.648	24 (1,5)	0,77 [0,45; 1,31]	0,3400
Placebo	1.649	31 (1,9)		
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend				
Semaglutid s.c.	1.648	15 (0,9)	0,50 [0,27; 0,92]	0,0272
Placebo	1.649	30 (1,8)		
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems				
Semaglutid s.c.	1.648	51 (3,1)	1,06 [0,72; 1,57]	0,7687
Placebo	1.649	48 (2,9)		

Zeit bis UE nach PT				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
Myalgie				
Semaglutid s.c.	1.648	18 (1,1)	0,54 [0,31; 0,96]	0,0370
Placebo	1.649	33 (2,0)		
Myokardinfarkt				
Semaglutid s.c.	1.648	16 (1,0)	0,64 [0,34; 1,19]	0,1593
Placebo	1.649	25 (1,5)		
Nasopharyngitis				
Semaglutid s.c.	1.648	126 (7,6)	0,87 [0,69; 1,11]	0,2575
Placebo	1.649	144 (8,7)		
Übelkeit				
Semaglutid s.c.	1.648	323 (19,6)	2,69 [2,19; 3,30]	< 0,0001
Placebo	1.649	129 (7,8)		
Nackenschmerzen				
Semaglutid s.c.	1.648	17 (1,0)	0,81 [0,43; 1,53]	0,5167
Placebo	1.649	21 (1,3)		
Nephrolithiasis				
Semaglutid s.c.	1.648	27 (1,6)	0,93 [0,55; 1,57]	0,7859
Placebo	1.649	29 (1,8)		
Nephropathie				
Semaglutid s.c.	1.648	16 (1,0)	0,61 [0,33; 1,14]	0,1240
Placebo	1.649	26 (1,6)		
Periphere Neuropathie				
Semaglutid s.c.	1.648	17 (1,0)	1,06 [0,54; 2,10]	0,8665
Placebo	1.649	16 (1,0)		
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs				
Semaglutid s.c.	1.648	35 (2,1)	1,03 [0,64; 1,65]	0,9032
Placebo	1.649	34 (2,1)		
Ödem peripher				
Semaglutid s.c.	1.648	32 (1,9)	0,55 [0,36; 0,86]	0,0075
Placebo	1.649	57 (3,5)		
Schmerzen im Oropharynx				
Semaglutid s.c.	1.648	17 (1,0)	0,65 [0,35; 1,20]	0,1671
Placebo	1.649	26 (1,6)		

Zeit bis UE nach PT				
Behandlung	N	n (%)	HR¹ [95 %-KI]	p-Wert²
Osteoarthritis				
Semaglutid s.c.	1.648	77 (4,7)	1,25 [0,89; 1,74]	0,1989
Placebo	1.649	62 (3,8)		
Schmerzen in einer Extremität				
Semaglutid s.c.	1.648	67 (4,1)	0,75 [0,55; 1,04]	0,0814
Placebo	1.649	88 (5,3)		
Pankreasenzyme erhöht				
Semaglutid s.c.	1.648	22 (1,3)	1,84 [0,91; 3,71]	0,0897
Placebo	1.649	12 (0,7)		
Periphere Revaskularisierung				
Semaglutid s.c.	1.648	6 (0,4)	0,35 [0,14; 0,89]	0,0277
Placebo	1.649	17 (1,0)		
Periphere Schwellung				
Semaglutid s.c.	1.648	17 (1,0)	0,77 [0,41; 1,45]	0,4166
Placebo	1.649	22 (1,3)		
Pharyngitis				
Semaglutid s.c.	1.648	34 (2,1)	1,36 [0,81; 2,28]	0,2399
Placebo	1.649	25 (1,5)		
Pneumonie				
Semaglutid s.c.	1.648	68 (4,1)	0,89 [0,64; 1,23]	0,4729
Placebo	1.649	76 (4,6)		
Proteinurie				
Semaglutid s.c.	1.648	31 (1,9)	0,81 [0,51; 1,31]	0,3921
Placebo	1.649	38 (2,3)		
Pruritus				
Semaglutid s.c.	1.648	23 (1,4)	1,28 [0,9; 2,37]	0,4349
Placebo	1.649	18 (1,1)		
Fieber				
Semaglutid s.c.	1.648	22 (1,3)	0,88 [0,50; 1,56]	0,6616
Placebo	1.649	25 (1,5)		
Ausschlag				
Semaglutid s.c.	1.648	27 (1,6)	1,08 [0,62; 1,85]	0,7917
Placebo	1.649	25 (1,5)		

Zeit bis UE nach PT				
Behandlung	N	n (%)	HR¹ [95 %-KI]	p-Wert²
Nierenzyste				
Semaglutid s.c.	1.648	33 (2,0)	0,67 [0,43; 1,04]	0,0760
Placebo	1.649	49 (3,0)		
Nierenfunktionsbeeinträchtigung				
Semaglutid s.c.	1.648	17 (1,0)	1,70 [0,78; 3,71]	0,1839
Placebo	1.649	10 (0,6)		
Rhinitis				
Semaglutid s.c.	1.648	6 (0,4)	0,35 [0,14; 0,89]	0,0277
Placebo	1.649	17 (1,0)		
Verkehrsunfall				
Semaglutid s.c.	1.648	18 (1,1)	1,39 [0,68; 2,84]	0,3663
Placebo	1.649	13 (0,8)		
Sinusitis				
Semaglutid s.c.	1.648	54 (3,3)	0,91 [0,63; 1,32]	0,6328
Placebo	1.649	59 (3,6)		
Hautulkus				
Semaglutid s.c.	1.648	25 (1,5)	1,00 [0,57; 1,74]	0,9930
Placebo	1.649	25 (1,5)		
Schlafapnoe-Syndrom				
Semaglutid s.c.	1.648	5 (0,3)	0,20 [0,08; 0,52]	0,0010
Placebo	1.649	25 (1,5)		
Osteoarthritis der Wirbelsäule				
Semaglutid s.c.	1.648	7 (0,4)	0,35 [0,15; 0,82]	0,0163
Placebo	1.649	20 (1,2)		
Synkope				
Semaglutid s.c.	1.648	21 (1,3)	1,23 [0,65; 2,34]	0,5188
Placebo	1.649	17 (1,0)		
Zahninfektion				
Semaglutid s.c.	1.648	21 (1,3)	2,10 [0,99; 4,46]	0,0533
Placebo	1.649	10 (0,6)		
Zahnschmerzen				
Semaglutid s.c.	1.648	22 (1,3)	0,81 [0,46; 1,43]	0,4683
Placebo	1.649	27 (1,6)		

Zeit bis UE nach PT				
Behandlung	N	n (%)	HR¹ [95 %-KI]	p-Wert²
Transitorische ischämische Attacke				
Semaglutid s.c.	1.648	15 (0,9)	0,71 [0,37; 1,38]	0,3166
Placebo	1.649	21 (1,3)		
Infektion der oberen Atemwege				
Semaglutid s.c.	1.648	104 (6,3)	0,79 [0,61; 1,03]	0,0787
Placebo	1.649	130 (7,9)		
Harnwegsinfektion				
Semaglutid s.c.	1.648	157 (9,5)	1,12 [0,89; 1,41]	0,3284
Placebo	1.649	141 (8,6)		
Vertigo				
Semaglutid s.c.	1.648	28 (1,7)	1,22 [0,70; 2,11]	0,4867
Placebo	1.649	23 (1,4)		
Virusinfektion				
Semaglutid s.c.	1.648	21 (1,3)	1,75 [0,86; 3,56]	0,1215
Placebo	1.649	12 (0,7)		
Vitamin D-Mangel				
Semaglutid s.c.	1.648	24 (1,5)	1,14 [0,64; 2,05]	0,6566
Placebo	1.649	21 (1,3)		
Erbrechen				
Semaglutid s.c.	1.648	209 (12,7)	2,85 [2,19; 3,70]	< 0,0001
Placebo	1.649	77 (4,7)		
Gewicht erniedrigt				
Semaglutid s.c.	1.648	26 (1,6)	2,62 [1,26; 5,42]	0,0098
Placebo	1.649	10 (0,6)		
Wunde				
Semaglutid s.c.	1.648	17 (1,0)	0,81 [0,43; 1,53]	0,5090
Placebo	1.649	21 (1,3)		
<p>1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid s.c. / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde.</p> <p>2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test).</p> <p>n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis; not est: not estimated</p> <p><i>Post-hoc</i>-Analyse</p>				

Unter Semaglutid s.c. traten laut der Auswertung auf PT-Ebene bei signifikant mehr Patienten als unter Placebo die UEs „Abdominale Beschwerden“, „Schmerzen Oberbauch“, „Amylase erhöht“, „Obstipation“, „Appetit vermindert“, „Depression“, „Diarrhoe“, „Dyspepsie“, „Ermüdung“, „Flatulenz“, „Gastritis“, „Gastroösophageale Refluxerkrankung“, „Schlaflosigkeit“, „Übelkeit“, „Erbrechen“ und „Gewicht erniedrigt“ auf. Ein Großteil dieser unerwünschten Ereignisse sind gemäß MedDRA der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ zuzurechnen, für die wie bereits beschrieben ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Semaglutid s.c. und Placebo beobachtet wurde.

Demgegenüber traten unter Semaglutid s.c. bei signifikant weniger Patienten als unter Placebo die UEs „Arthralgie“, „Brustkorbschmerz“, „Chronische Nierenerkrankung“, „Hyperglykämie“, „Gelenkschwellung“, „Mikroalbuminurie“, „Brustkorbschmerz die Skelettmuskulatur betreffend“, „Myalgie“, „Ödem peripher“, „Periphere Revaskularisierung“, „Rhinitis“, „Schlafapnoe-Syndrom“ und „Osteoarthritis der Wirbelsäule“ auf.

Nachfolgend sind die Plots der kumulativen Inzidenz der PTs dargestellt, die einen statistisch signifikanten Effekt aufweisen. Die Plots der kumulativen Inzidenz der nicht statistisch signifikanten PT sind im Anhang 4-G dargestellt.

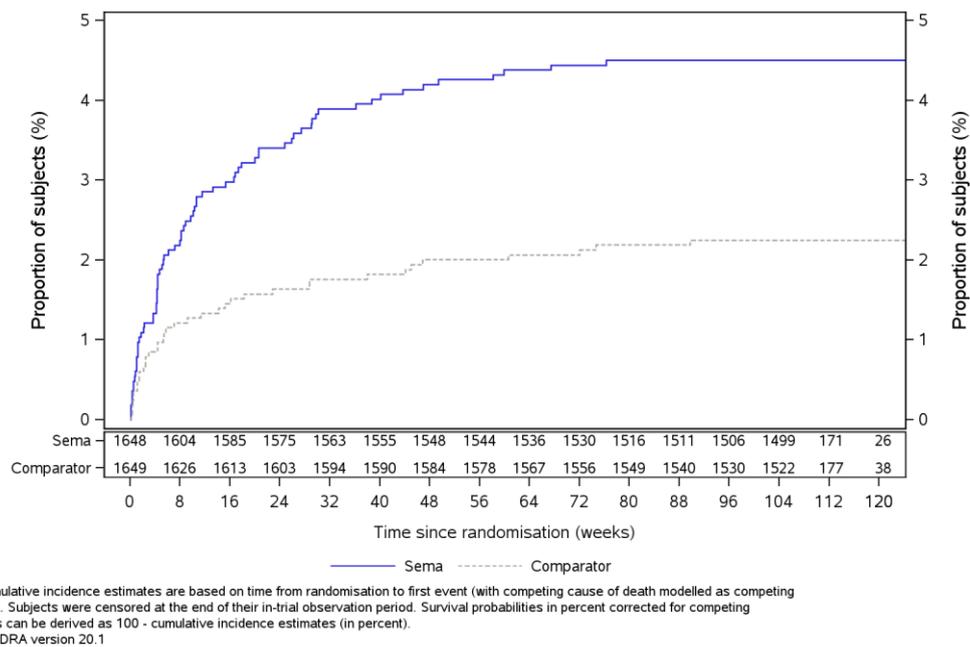


Abbildung 4-84: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „abdominale Beschwerden“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

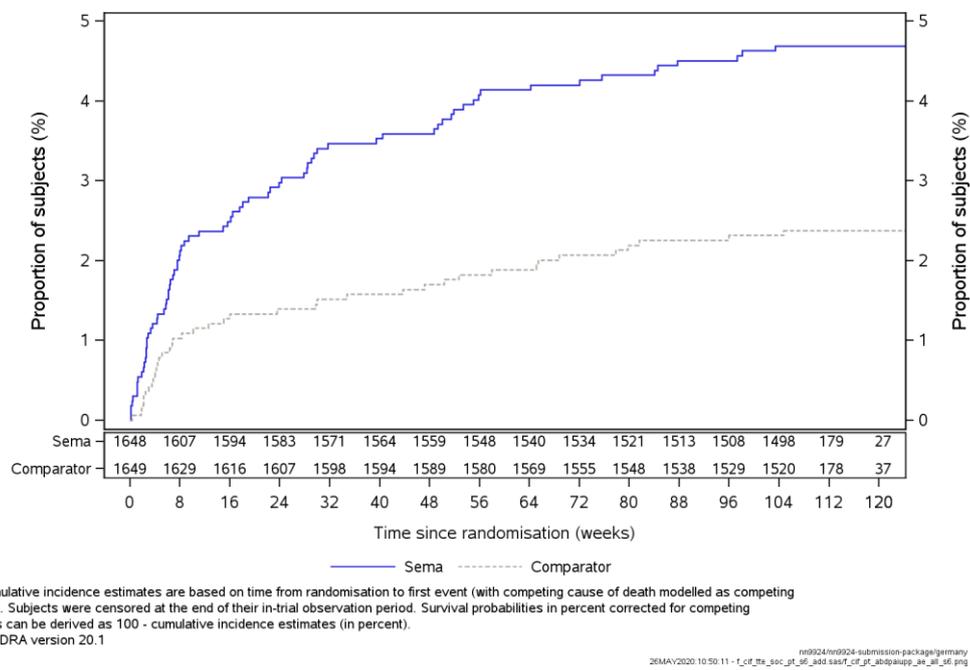


Abbildung 4-85: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Schmerzen Oberbauch“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

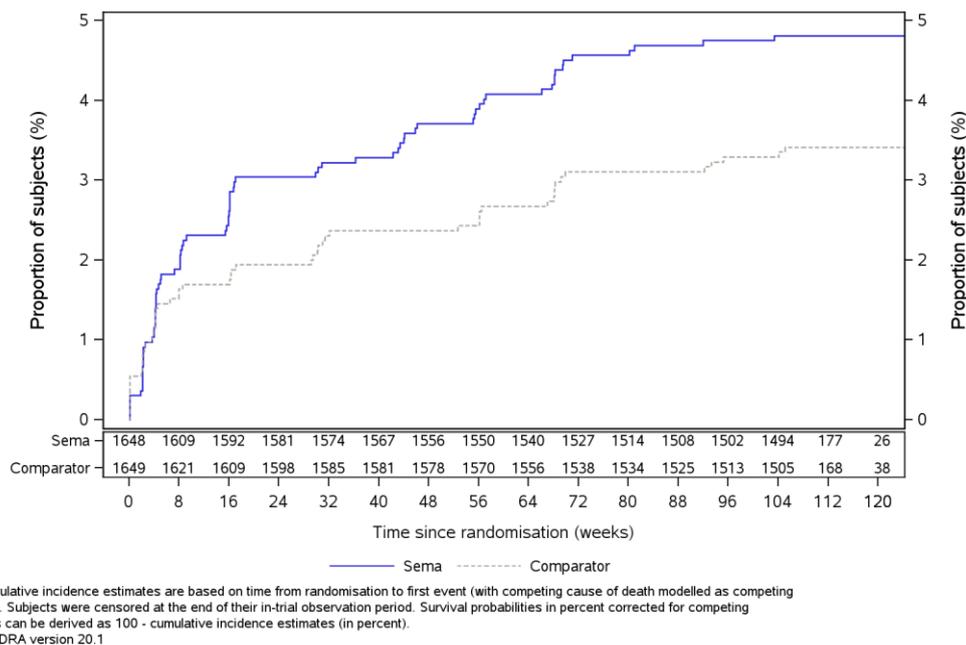


Abbildung 4-86: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Amylase erhöht“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

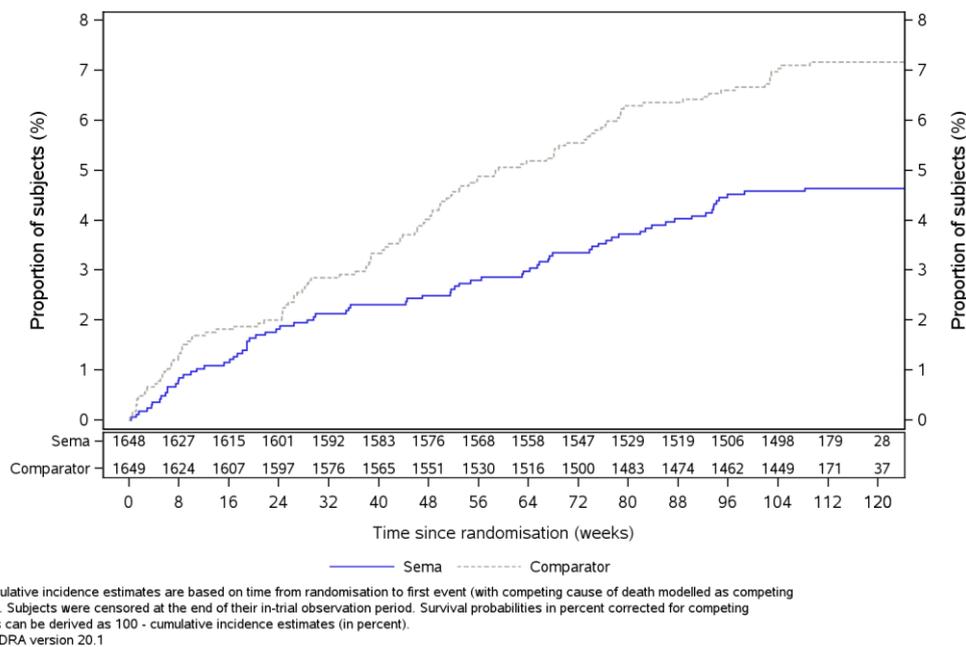


Abbildung 4-87: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Arthralgie“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

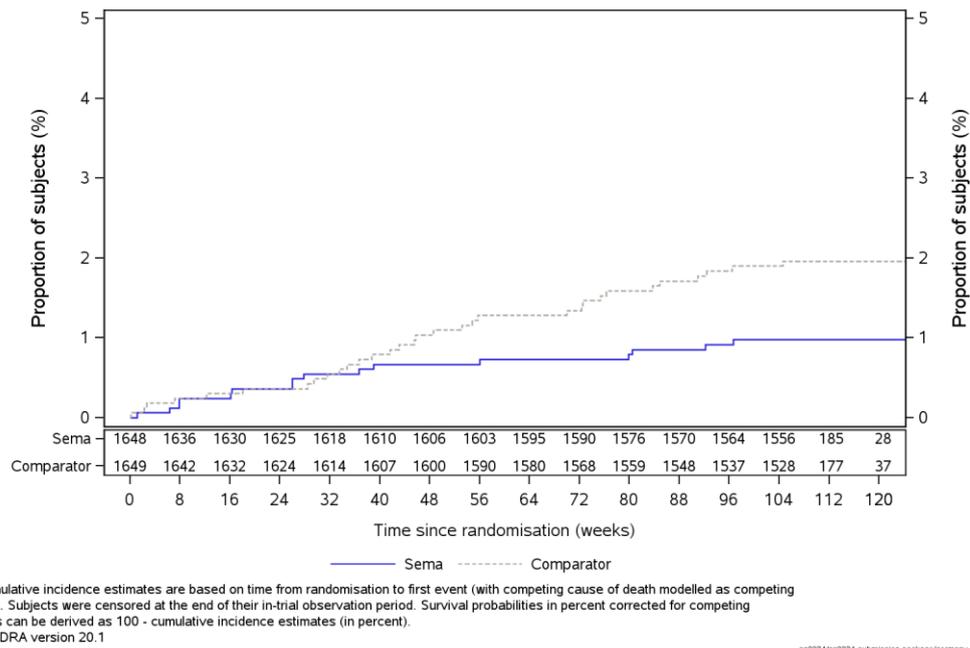


Abbildung 4-88: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Brustkorbschmerzen“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

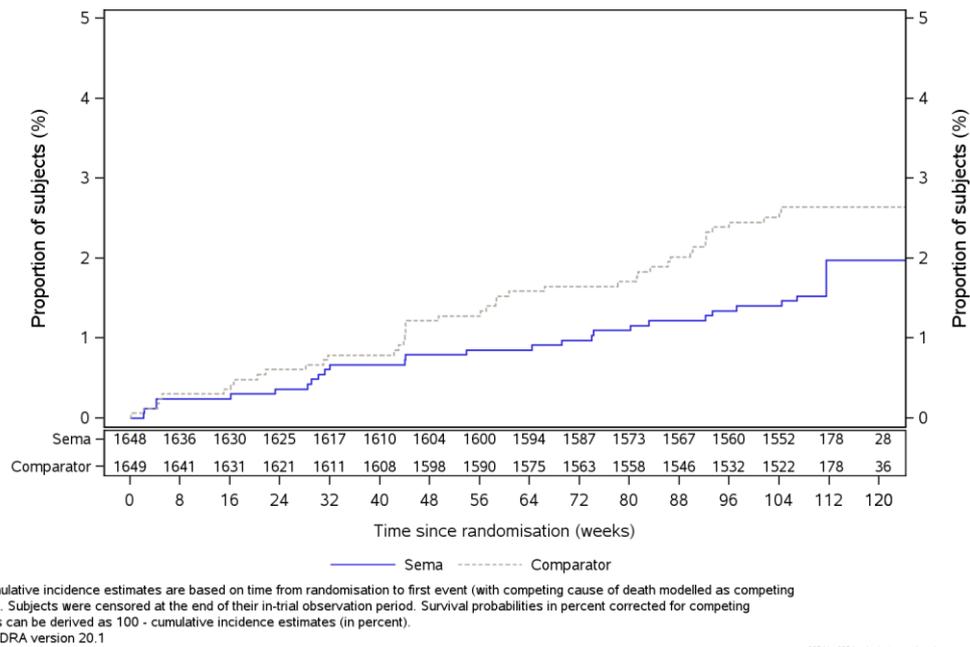


Abbildung 4-89: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Chronische Nierenerkrankung“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

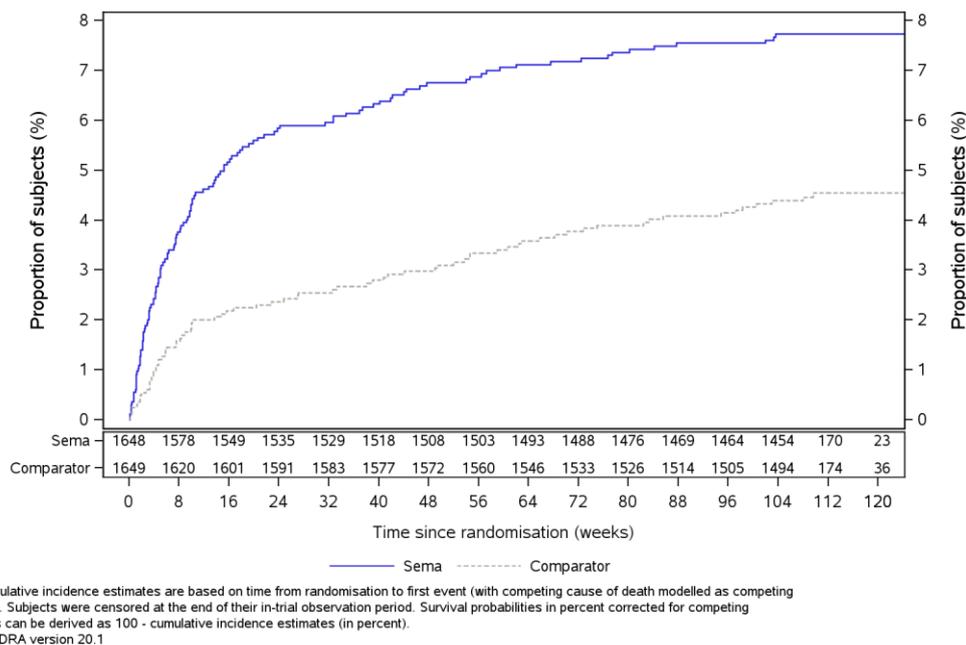


Abbildung 4-90: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Obstipation“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

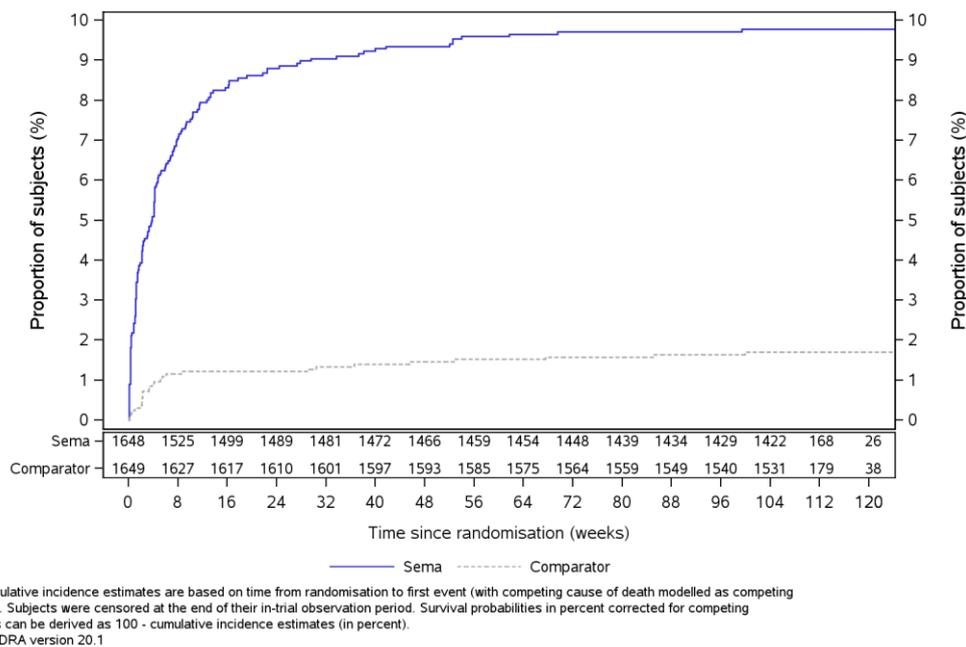


Abbildung 4-91: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Appetit vermindert“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

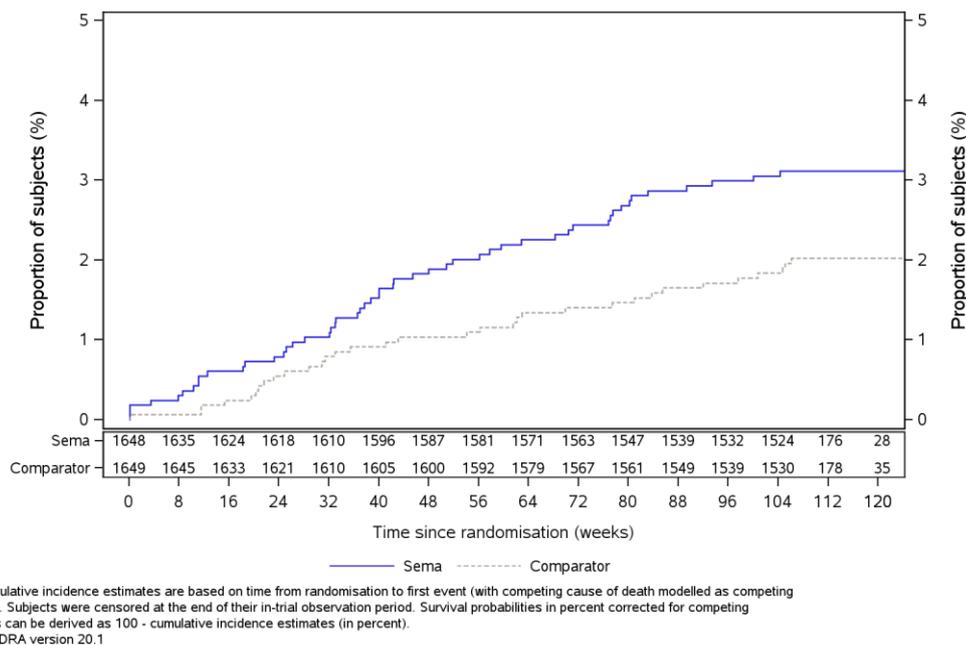


Abbildung 4-92: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Depression“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

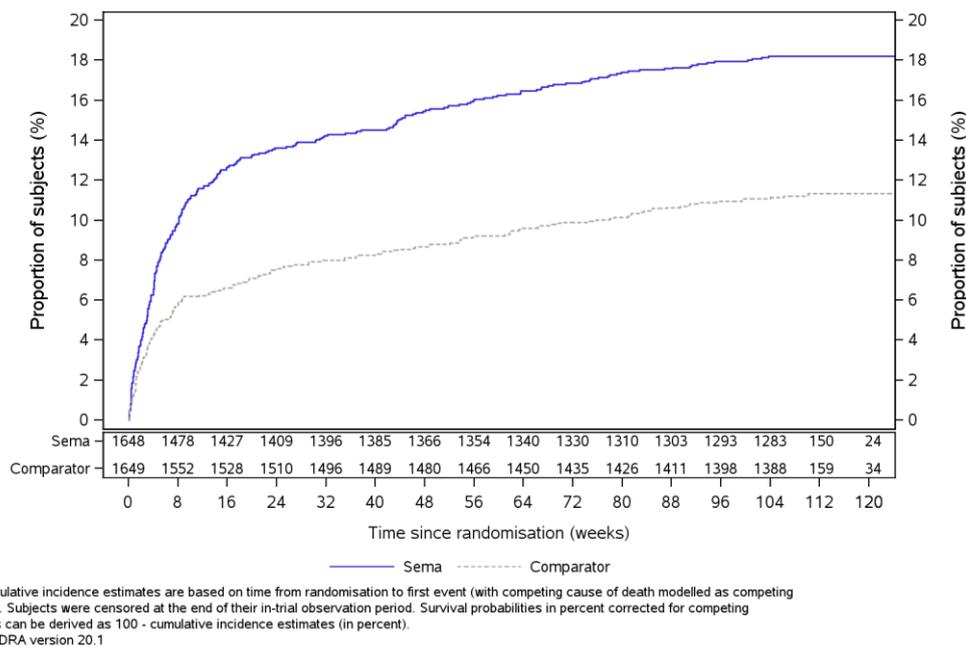


Abbildung 4-93: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Diarrhoe“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

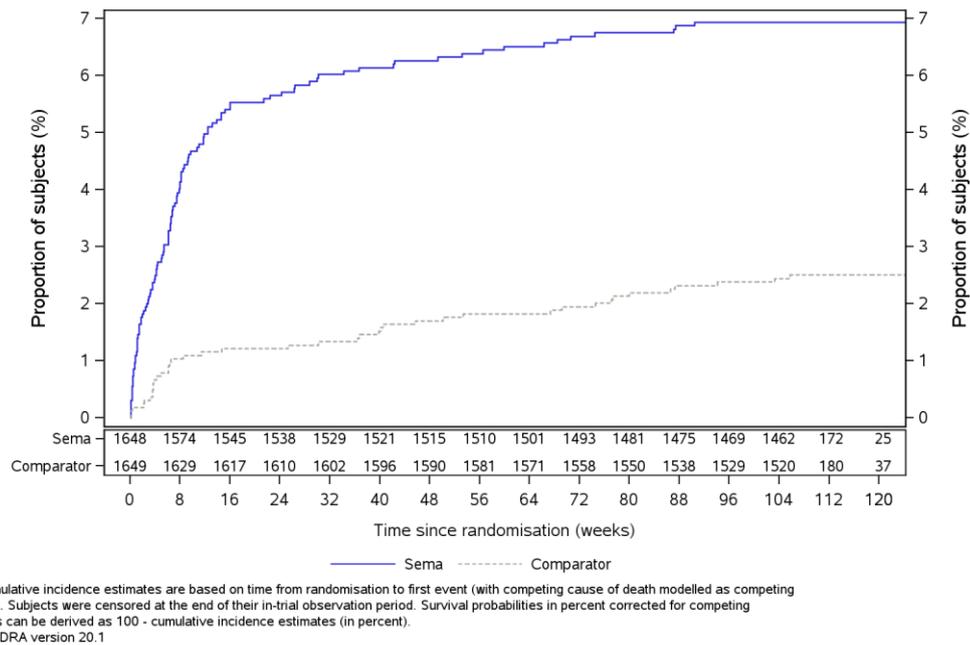


Abbildung 4-94: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Dyspepsie“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

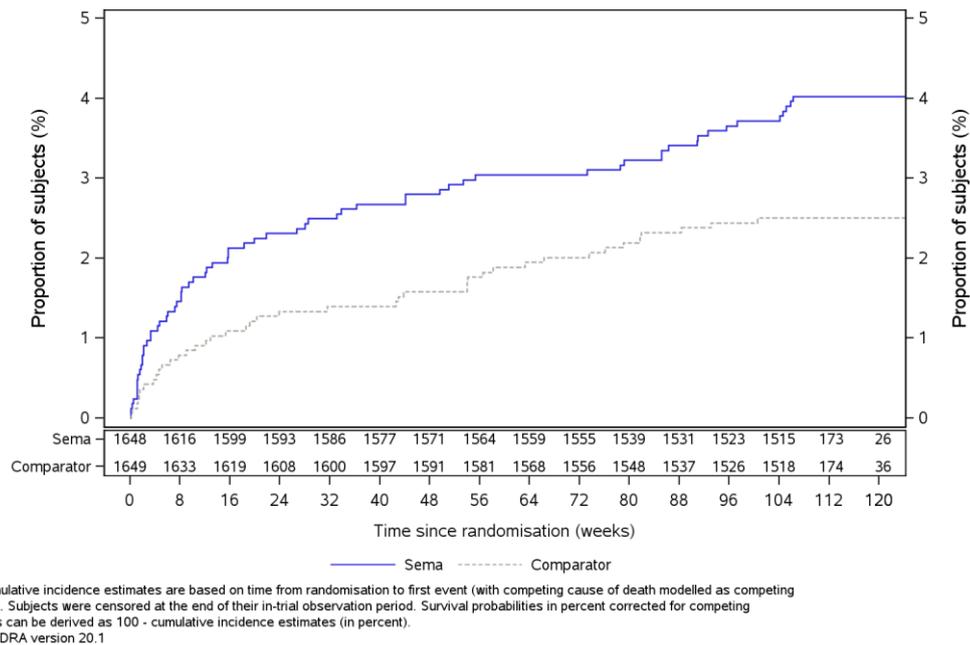


Abbildung 4-95: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Fatigue“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

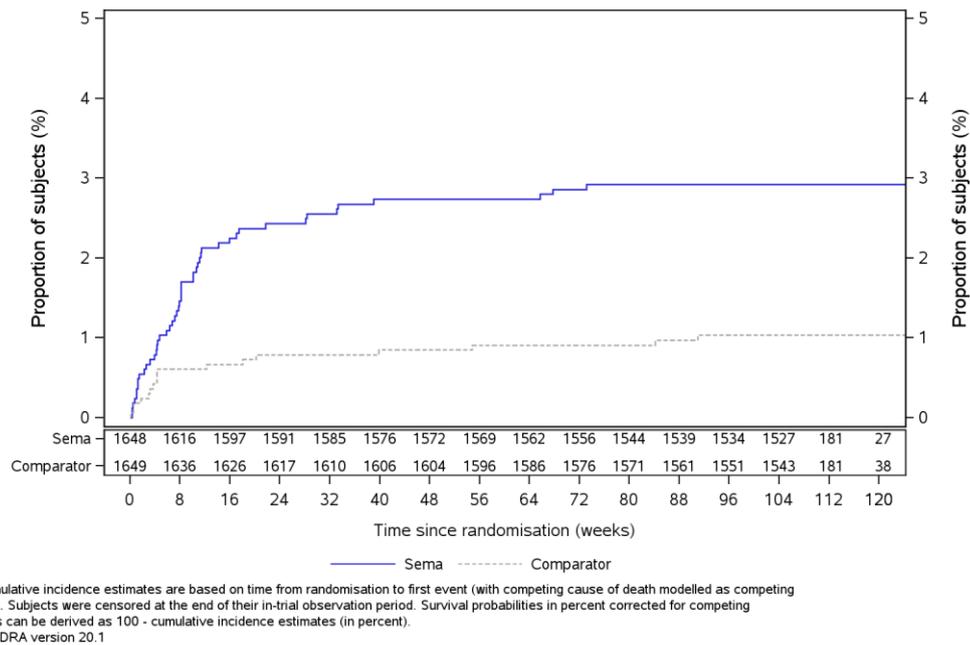


Abbildung 4-96: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Flatulenz“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

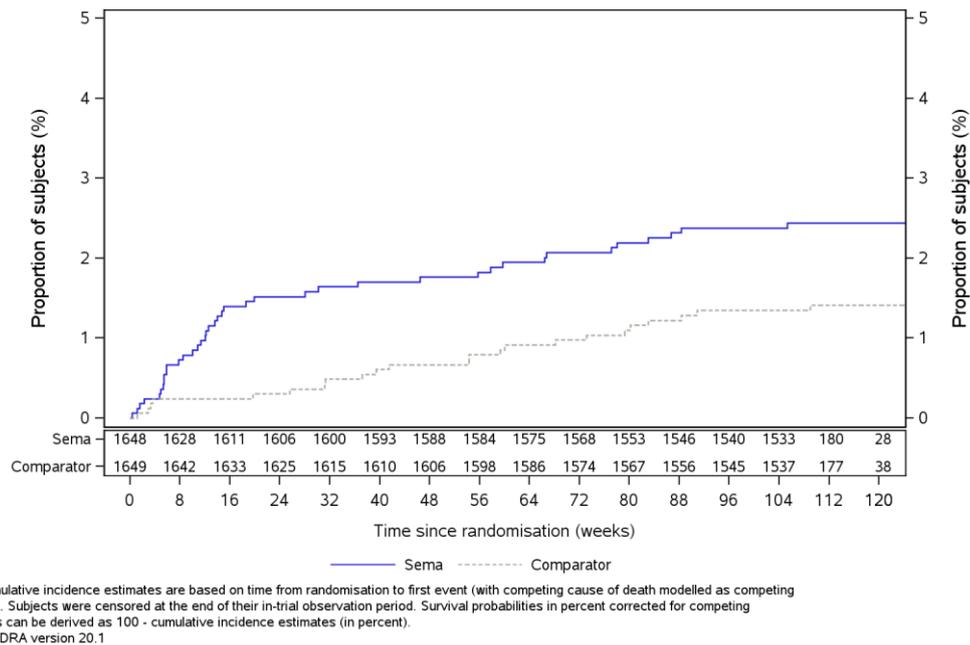


Abbildung 4-97: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Gastritis“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

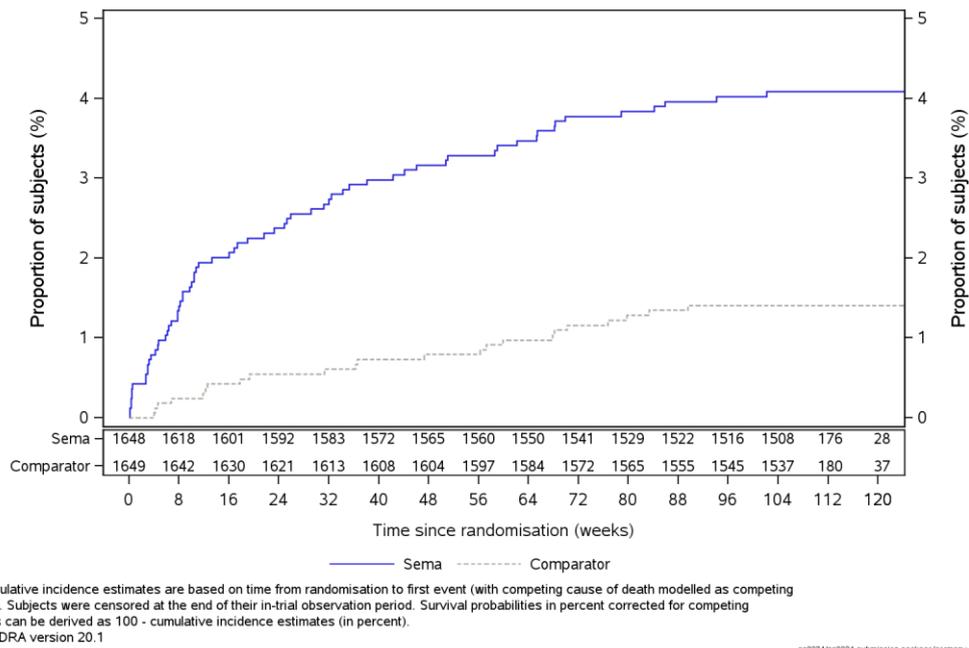


Abbildung 4-98: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Gastrooesophageale Refluxerkrankung“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

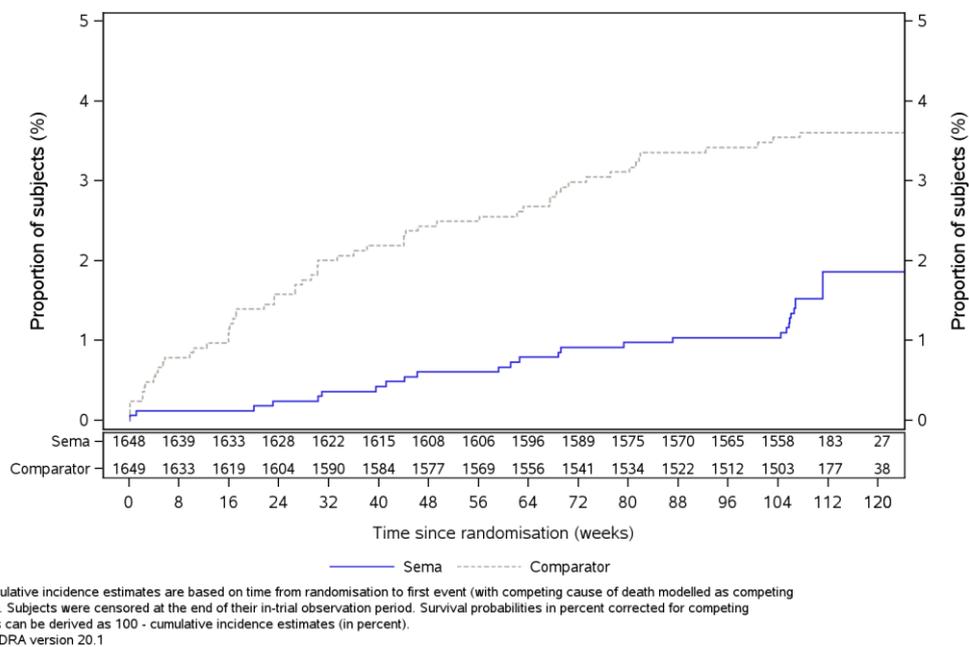


Abbildung 4-99: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Hyperglykämie“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

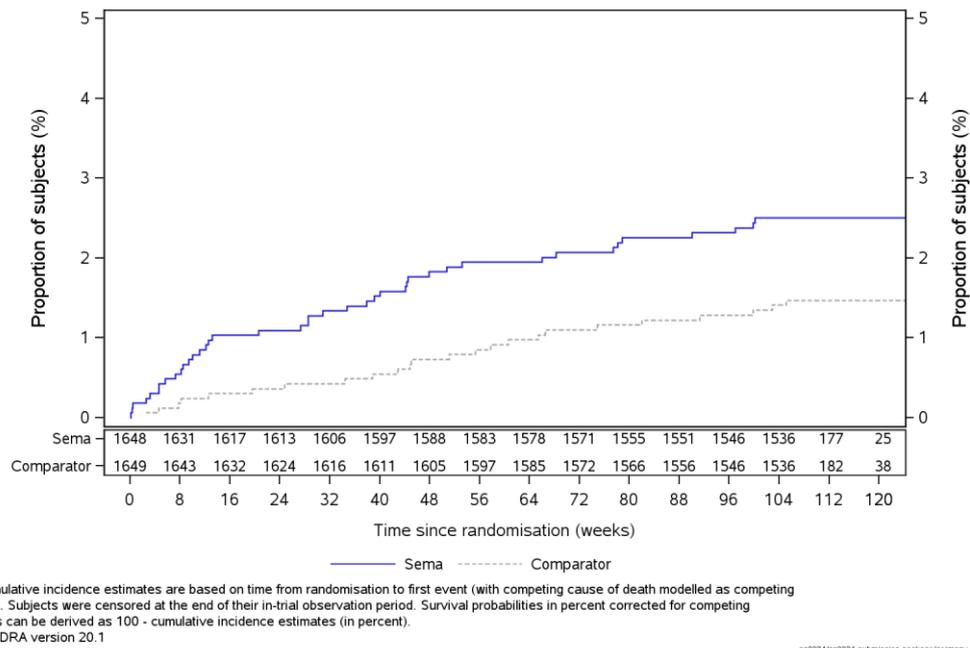


Abbildung 4-100: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Schlaflosigkeit“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

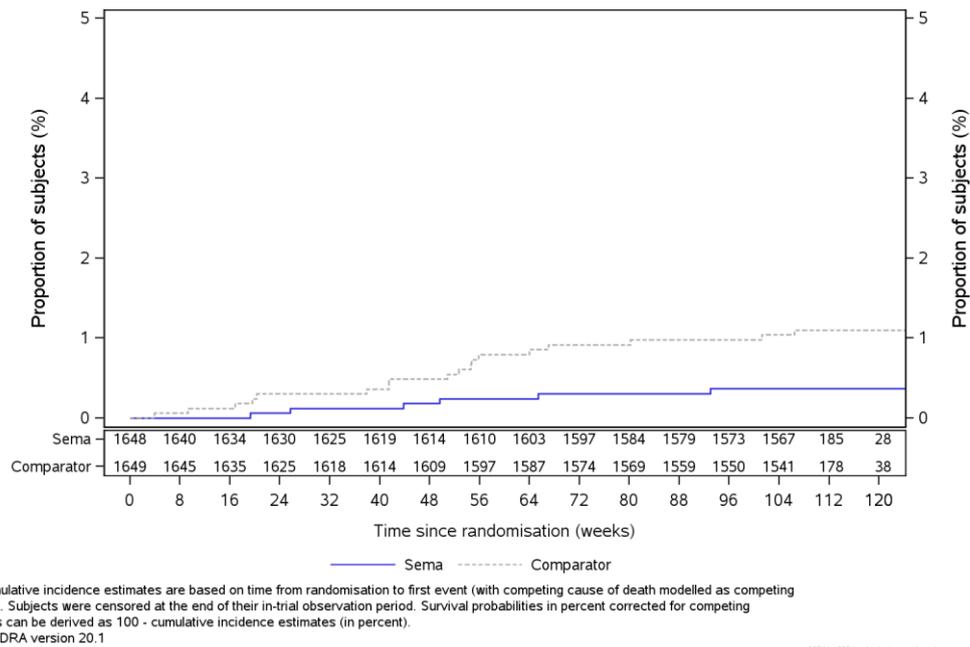


Abbildung 4-101: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Gelenkschwellung“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

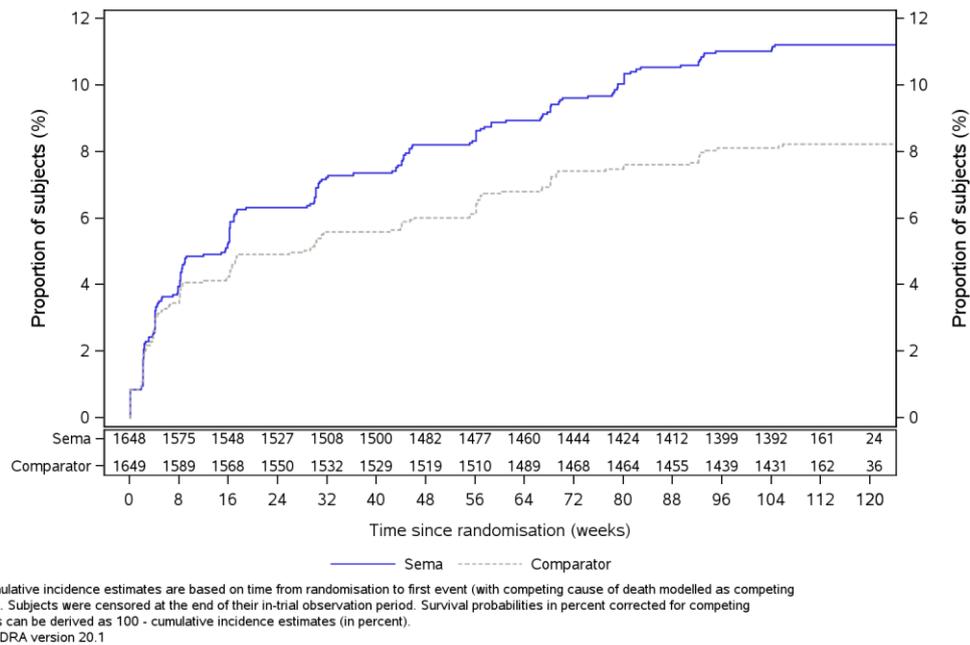


Abbildung 4-102: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Lipase erhöht“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

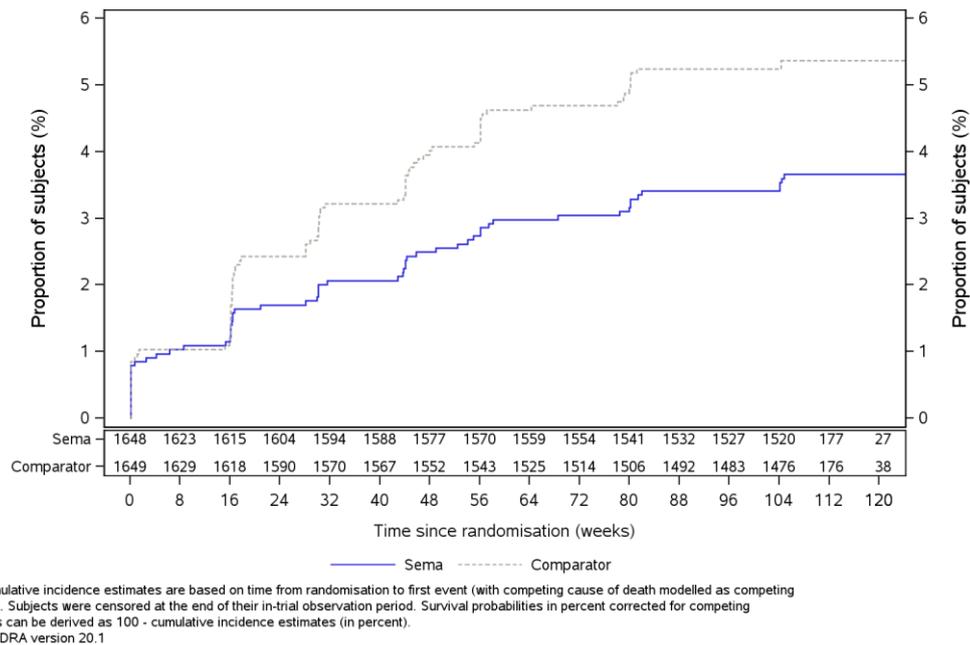


Abbildung 4-103: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Mikroalbuminurie“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

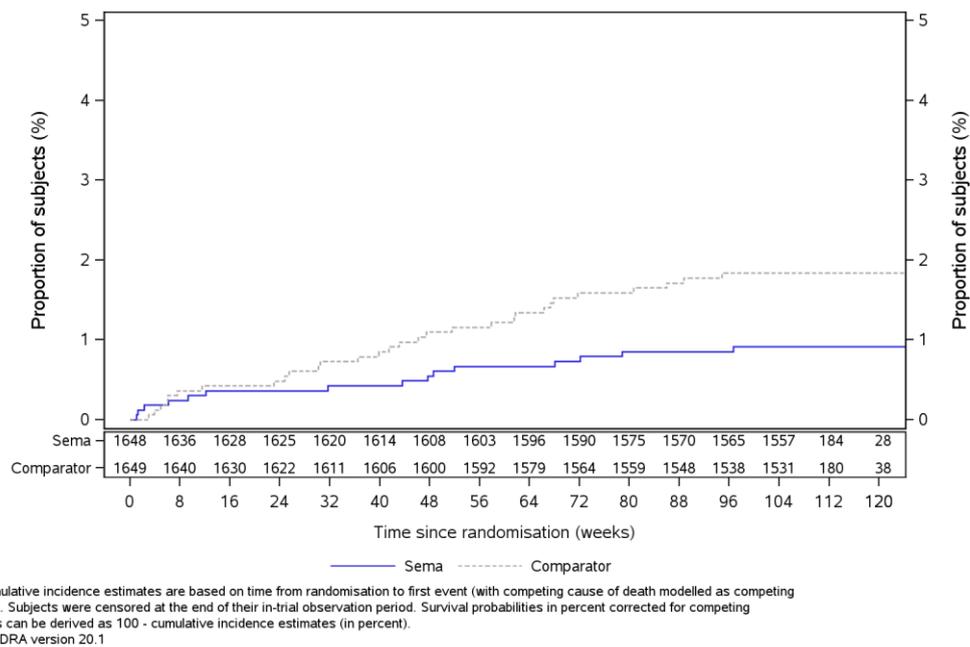


Abbildung 4-104: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

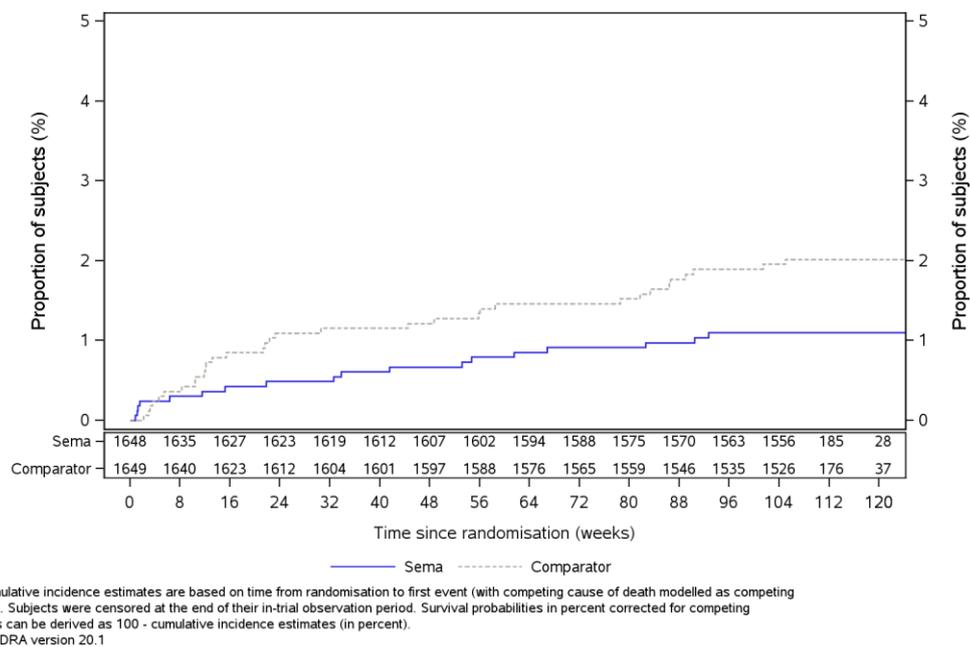


Abbildung 4-105: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Myalgie“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

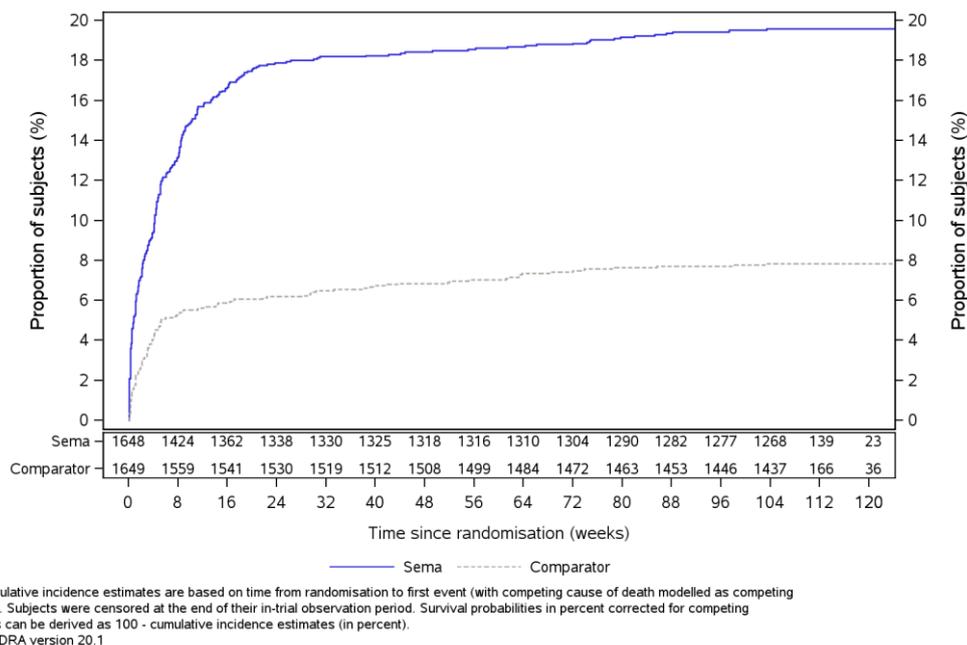


Abbildung 4-106: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Übelkeit“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

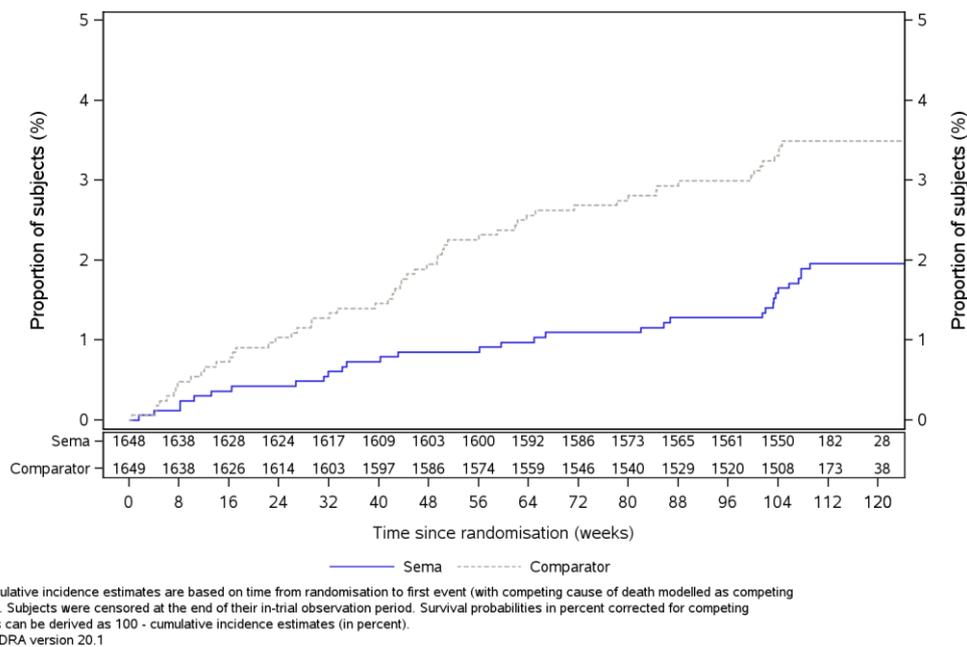


Abbildung 4-107: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Peripheres Ödem“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

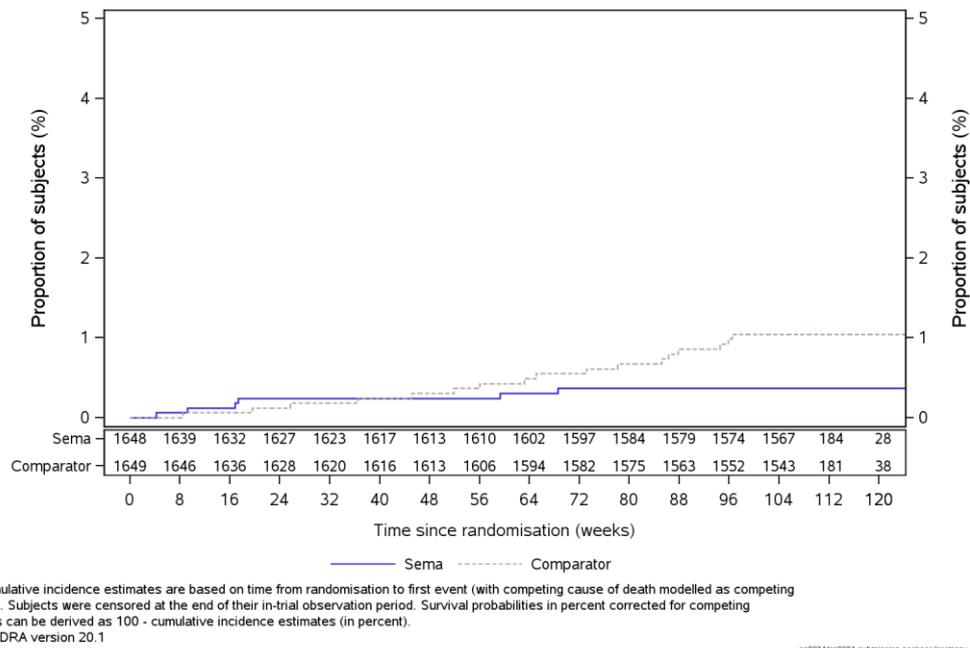


Abbildung 4-108: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Periphere Revaskularisierung“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

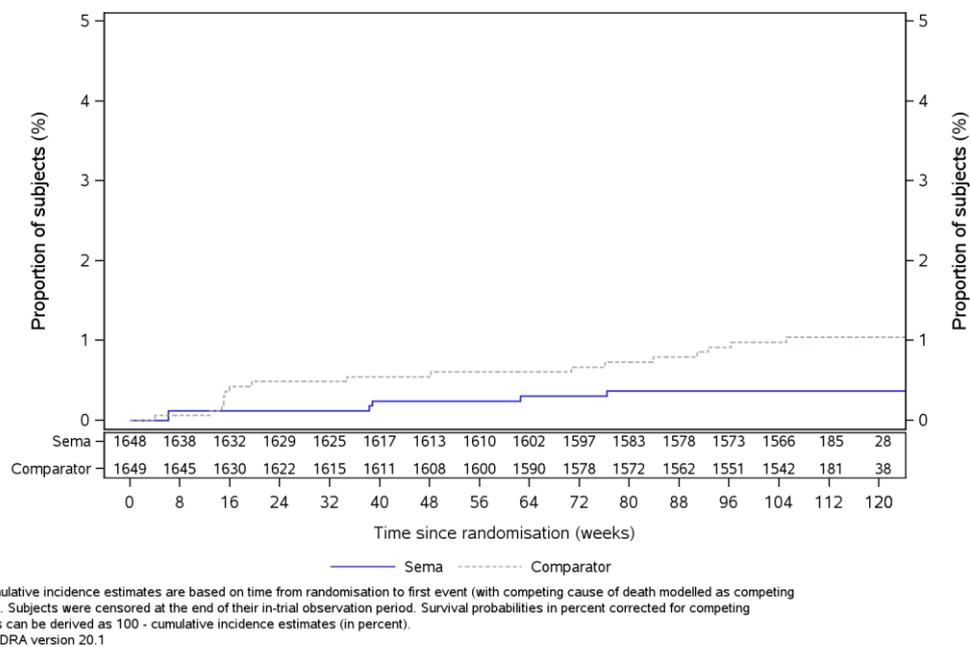


Abbildung 4-109: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Rhinitis“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

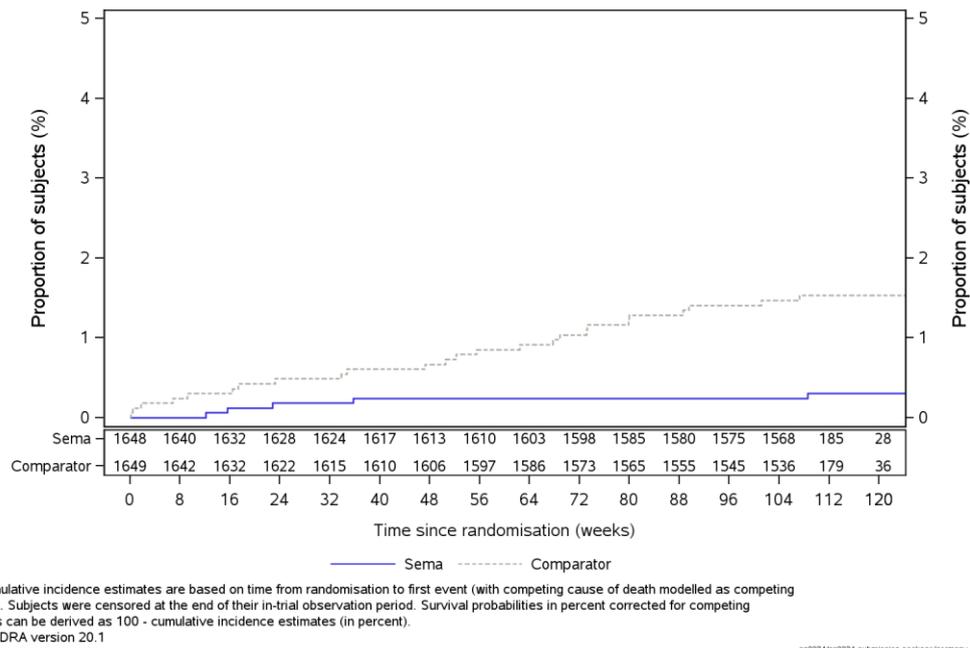


Abbildung 4-110: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Schlafapnoe-Syndrom“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

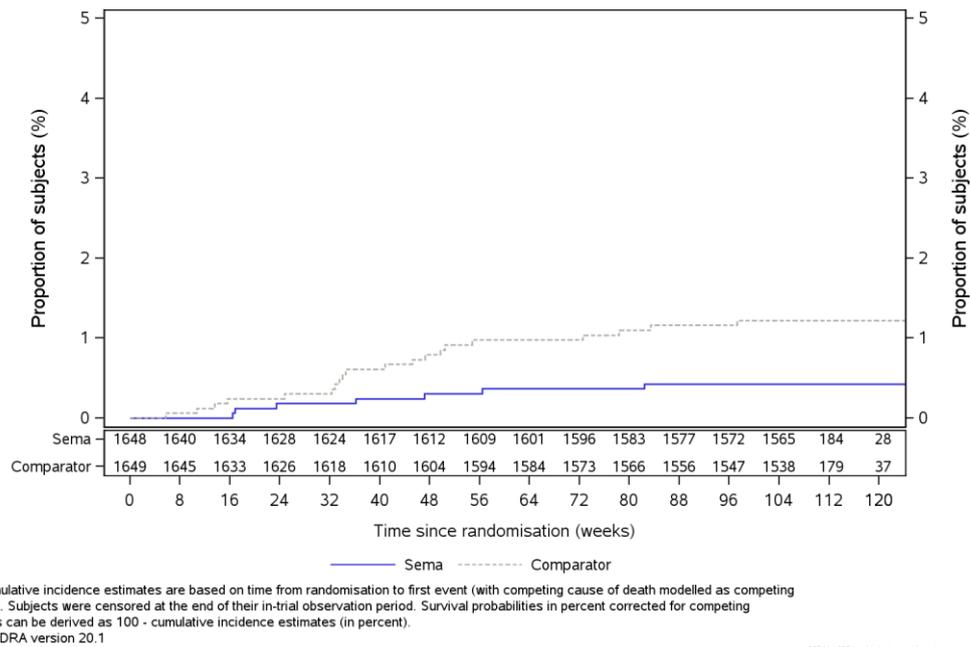


Abbildung 4-111: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Osteoarthritis der Wirbelsäule“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

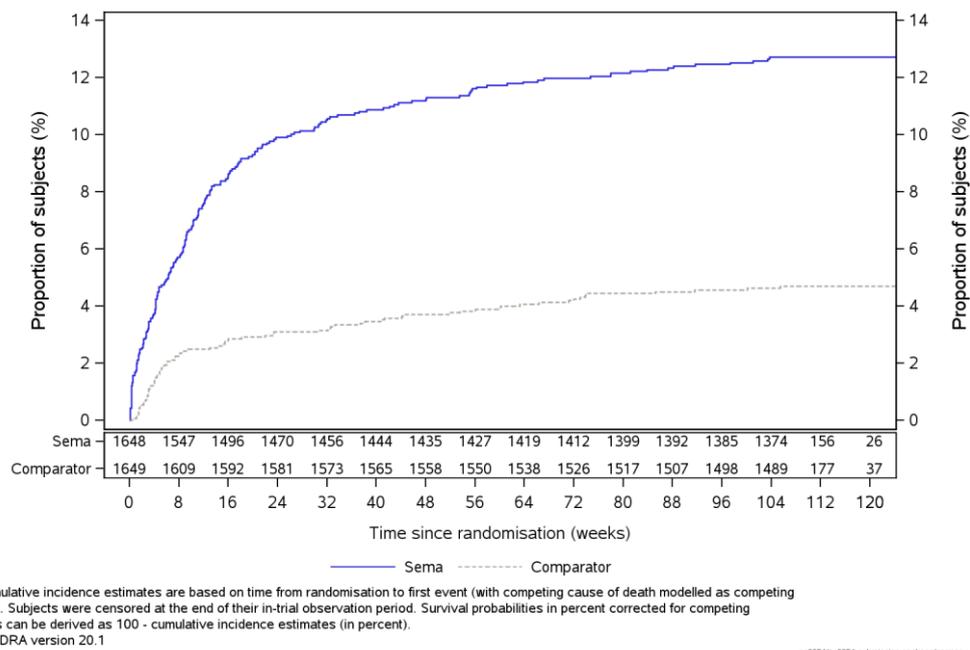


Abbildung 4-112: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Erbrechen“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

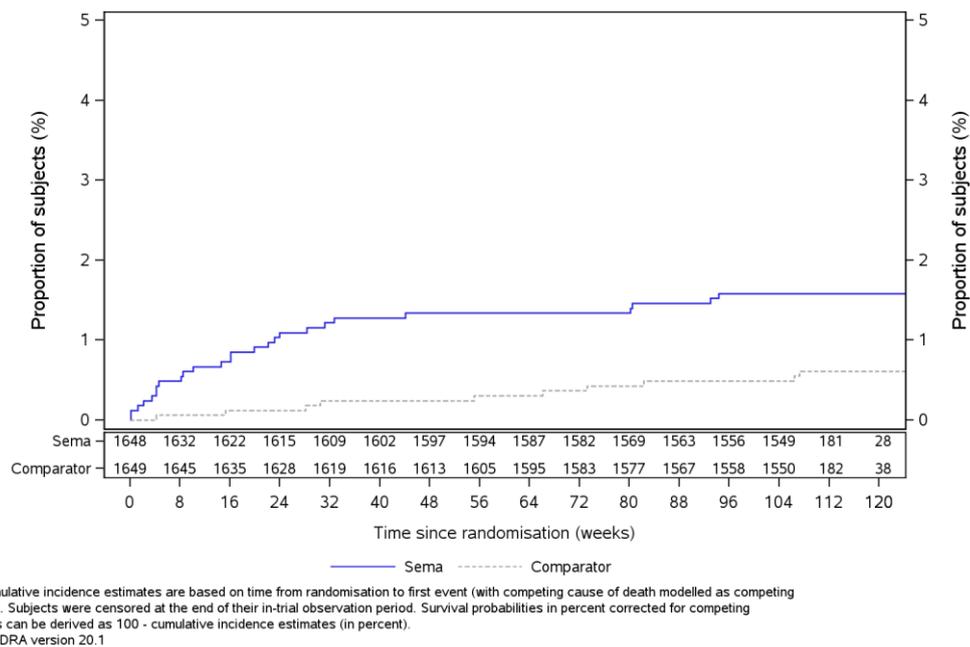


Abbildung 4-113: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des PT „Gewicht erniedrigt“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

4.3.1.3.1.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE (Gesamtrate)“ und „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE ohne diabetische Folgekomplikationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)				
Behandlung	N	n (%)	HR ^{1,2}	p-Wert ³
			[95 %-KI]	
PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Zeit bis zum ersten Ereignis: SUE (Gesamtrate)				
Semaglutid oral	1.591	324 (20,4%)	0,85 [0,73; 0,99]	0,0349
Placebo	1.592	371 (23,3%)		
Zeit bis zum ersten SUE ohne diabetische Folgekomplikationen⁴				
Semaglutid oral	1.591	255 (16,0)	0,89 [0,75; 1,05]	0,1691
Placebo	1.592	282 (17,7)		
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Zeit bis zum ersten Ereignis: SUE (Gesamtrate)				
Semaglutid s.c.	1.648	565 (34,3)	0,90 [0,80; 1,01]	0,0610
Placebo	1.649	627 (38,0)		
Zeit bis zum ersten SUE ohne diabetische Folgekomplikationen⁴				
Semaglutid s.c.	1.648	492 (29,9)	0,90 [0,80; 1,02]	0,1025
Placebo	1.649	544 (33,0)		
1: PIONEER 6: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: SUSTAIN 6: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid s.c. / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). 4: Die Auswahl der PT erfolgte unter Einbezug medizinischer Experten. Eine Übersicht zu den entsprechenden PT ist Modul 5 zu entnehmen. n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis <i>Post-hoc</i> -Analyse.				

PIONEER 6

Im Zeitraum von Randomisierung bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 324 Patienten (20,4 %) unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung und bei 371 Patienten (23,3 %) unter Placebo + SoC mindestens ein SUE aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,85 [0,73; 0,99] zugunsten von Semaglutid oral + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p = 0,0349$). Das Risiko eines SUE ist somit unter Semaglutid oral + SoC um ca. 15 % im Vergleich zu Placebo + SoC reduziert.

Werden die diabetischen Folgekomplikationen (definiert mit Hilfe einer Auswahl an PTs) ausgeschlossen, liegt hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor ($p = 0,1691$). In dieser Auswertung waren unter Semaglutid oral + SoC 255 Patienten (16,0 %), unter Placebo + SoC hingegen 282 (17,7 %) Patienten von einem SUE betroffen. Dies entspricht einem HR von 0,89 [0,76; 1,05] zugunsten von Semaglutid oral + SoC.

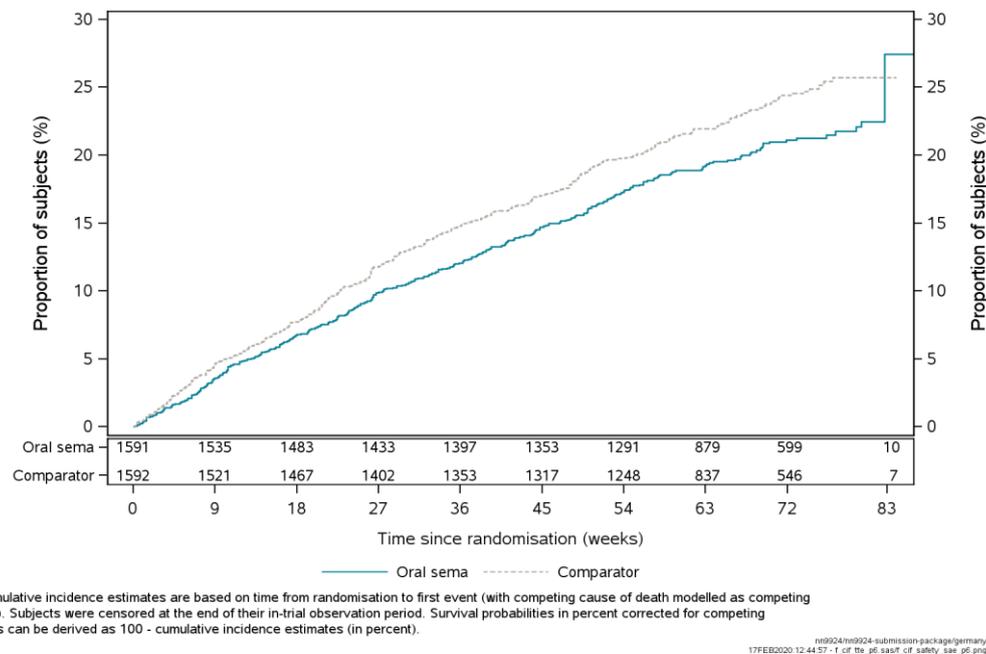


Abbildung 4-114: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich für das Auftreten der zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE“ gehörenden Ereignisse ein deutlicher Unterschied über den Zeitraum der Studie zugunsten von Semaglutid oral auf (siehe Abbildung 4-114). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Semaglutid oral.

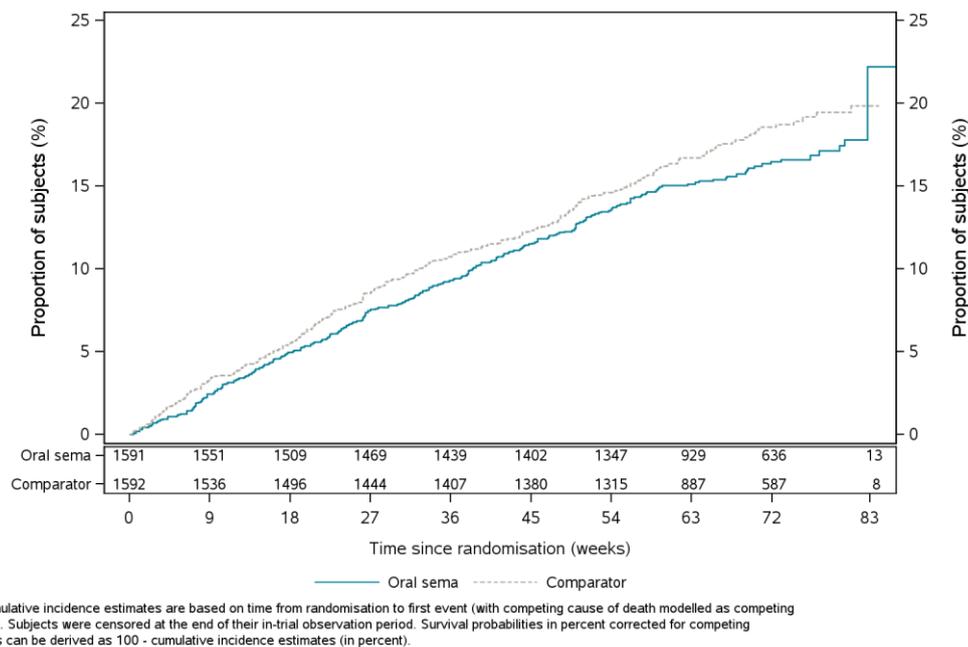


Abbildung 4-115: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE unter Ausschluss der diabetischen Folgekomplikationen für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE unter Ausschluss diabetischer Folgekomplikationen“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-115). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

SUSTAIN 6

Im Zeitraum von Randomisierung bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 565 Patienten (34,3 %) unter Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung und bei 627 Patienten (38,0 %) unter Placebo + SoC mindestens ein SUE aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,90 [0,80; 1,01]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,0610$).

Werden die diabetischen Folgekomplikationen (definiert mit Hilfe einer Auswahl an PTs) ausgeschlossen, liegt hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor ($p = 0,1025$). In dieser Auswertung waren unter Semaglutid s.c. + SoC 492 Patienten (29,9 %), unter Placebo + SoC hingegen 544 (33,0 %) Patienten von einem SUE betroffen. Dies entspricht einem HR von 0,90 [0,80; 1,02].

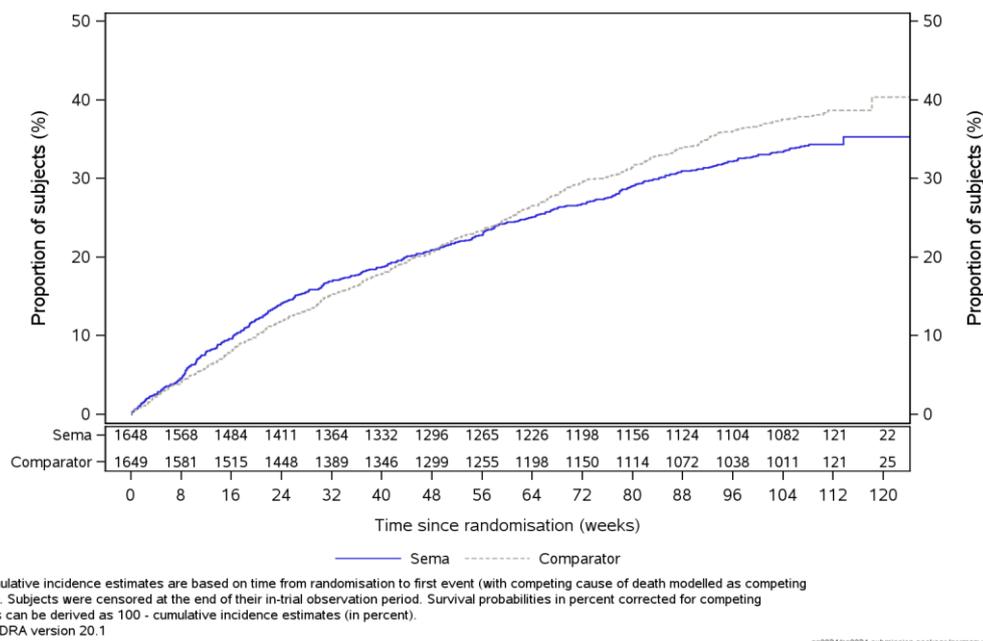


Abbildung 4-116: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

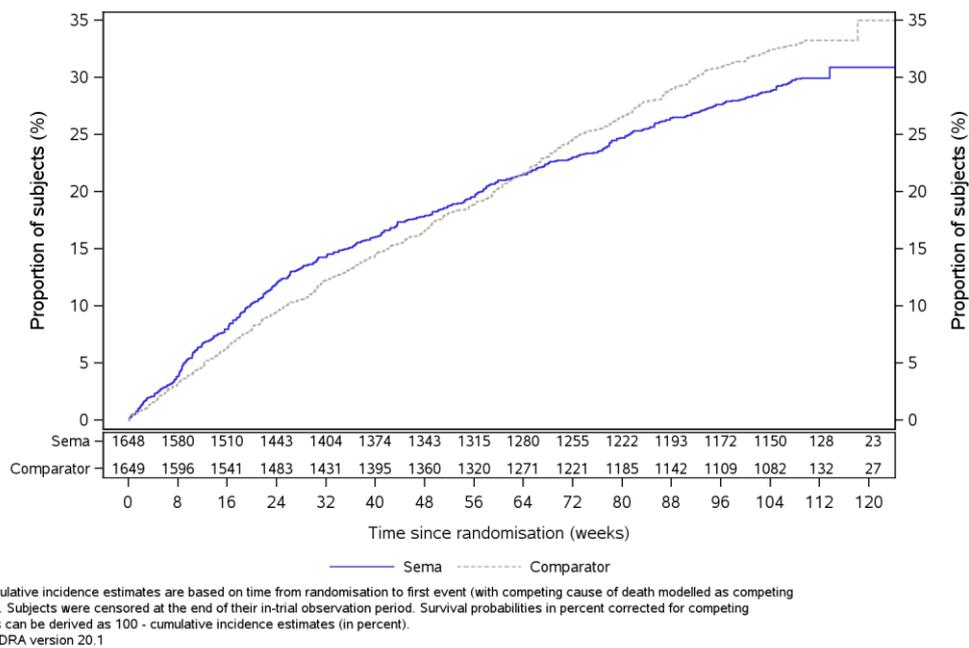


Abbildung 4-117: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE unter Ausschluss der diabetischen Folgekomplikationen für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE (unter Ausschluss diabetischer Folgekomplikationen)“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-116 und Abbildung 4-117). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

SUE nach MedDRA (PIONEER 6)

In Tabelle 4-92 sind die im Zeitraum von Randomisierung bis Ende der Behandlung (EoT) aufgetretenen SUE nach MedDRA SOC und PT dargestellt.

Tabelle 4-92: Darstellung der SUE nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PIONEER 6)

Zeit bis SUE nach SOC und PT				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹	p-Wert ²
			[95 %-KI]	
SOC Herzerkrankungen				
Semaglutid oral	1.591	100 (6,3%)	0,87 [0,66; 1,13]	0,2976
Placebo	1.592	114 (7,2%)		
PT Akuter Myokardinfarkt				
Semaglutid oral	1.591	21 (1,3)	0,94 [0,52; 1,71]	0,8459
Placebo	1.592	22 (1,4)		
PT Instabile Angina pectoris				
Semaglutid oral	1.591	20 (1,3)	1,32 [0,68; 2,58]	0,4153
Placebo	1.592	15 (0,9)		
SOC Gastrointestinale Erkrankungen				
Semaglutid oral	1.591	28 (1,8%)	1,16 [0,67; 2,00]	0,5975
Placebo	1.592	24 (1,5%)		
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Semaglutid oral	1.591	19 (1,2%)	0,89 [0,48; 1,66]	0,7197
Placebo	1.592	21 (1,3%)		
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Semaglutid oral	1.591	79 (5,0%)	1,00 [0,73; 1,37]	0,9854
Placebo	1.592	78 (4,8%)		
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Semaglutid oral	1.591	25 (1,6%)	0,70 [0,42; 1,18]	0,1795
Placebo	1.592	35 (2,2%)		
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Semaglutid oral	1.591	23 (1,4%)	1,03 [0,58; 1,85]	0,9130
Placebo	1.592	22 (1,4%)		

Zeit bis SUE nach SOC und PT				
Behandlung	N	n (%)	HR¹	p-Wert²
			[95 %-KI]	
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Semaglutid oral	1.591	18 (1,1%)	0,69 [0,38; 1,25]	0,2186
Placebo	1.592	26 (1,6%)		
SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Semaglutid oral	1.591	37 (2,3%)	0,92 [0,59; 1,44]	0,7070
Placebo	1.592	40 (2,5%)		
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
Semaglutid oral	1.591	45 (2,8%)	0,91 [0,60; 1,36]	0,6321
Placebo	1.592	49 (3,1%)		
SOC Erkrankungen der Niere und Harnwege				
Semaglutid oral	1.591	30 (1,9%)	0,85 [0,52; 1,38]	0,5103
Placebo	1.592	35 (2,2%)		
PT Akute Nierenschädigung				
Semaglutid oral	1.591	16 (1,0)	1,05 [0,52; 2,13]	0,8824
Placebo	1.592	15 (0,9)		
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Semaglutid oral	1.591	28 (1,8%)	1,46 [0,81; 2,61]	0,2045
Placebo	1.592	19 (1,2%)		
PT Pneumonie				
Semaglutid oral	1.591	15 (0,9)	0,68 [0,35; 1,30]	0,2431
Placebo	1.592	22 (1,4)		
SOC Gefäßerkrankungen				
Semaglutid oral	1.591	26 (1,6%)	0,92 [0,54; 1,57]	0,7609
Placebo	1.592	28 (1,8%)		
<p>1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde.</p> <p>2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test).</p> <p>n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis</p>				
<i>Post-hoc-Analyse</i>				

Im Zeitraum von Randomisierung bis Ende der Behandlung (EoT) waren sowohl unter Semaglutid oral+ SoC-Behandlung als auch unter Placebo + SoC die häufigsten SUE Herzerkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Erkrankungen des Nervensystems. SUE dieser SOC traten unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung seltener auf als unter Placebo + SoC. Für keine der beobachteten SOC und PT wurden signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Die Plots der kumulativen Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE einer SOC oder eines PT werden in Anhang 4-G aufgeführt.

SUE nach MedDRA (SUSTAIN 6)

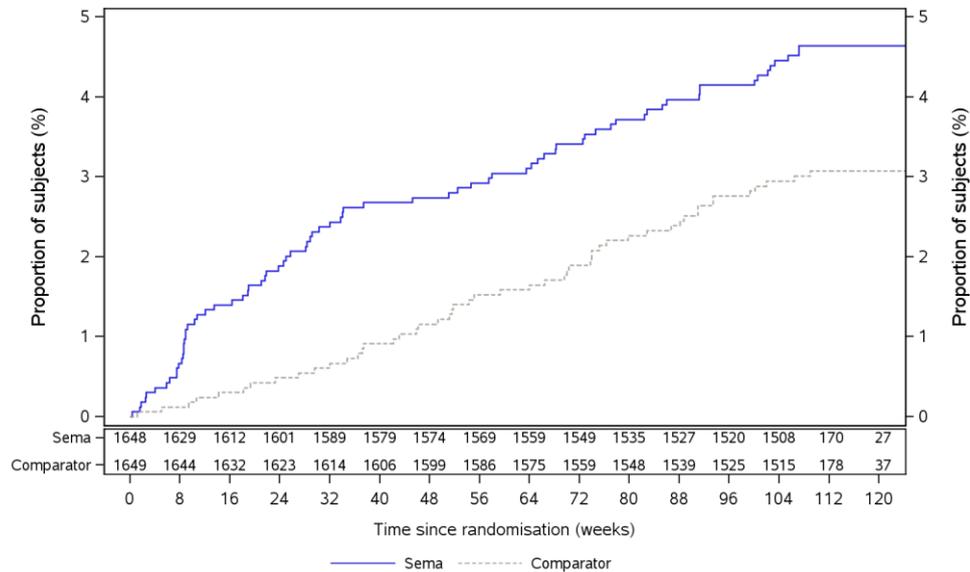
In Tabelle 4-93 und Tabelle 4-94 sind die im Zeitraum von Randomisierung bis Ende der Behandlung (EoT) aufgetretenen SUE nach MedDRA SOC und PT dargestellt.

Tabelle 4-93: Darstellung der SUE nach MedDRA SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Zeit bis SUE nach SOC				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹	p-Wert ²
			[95 %-KI]	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Semaglutid s.c.	1.648	17 (1,0)	1,90 [0,85; 4,26]	0,1192
Placebo	1.649	9 (0,5)		
SOC Herzerkrankungen				
Semaglutid s.c.	1.648	201 (12,2)	0,87 [0,72; 1,05]	0,1426
Placebo	1.649	230 (13,9)		
SOC Augenerkrankungen				
Semaglutid s.c.	1.648	23 (1,4)	1,15 [0,63; 2,09]	0,6477
Placebo	1.649	20 (1,2)		
SOC Gastrointestinale Erkrankungen				
Semaglutid s.c.	1.648	76 (4,6)	1,54 [1,07; 2,19]	0,0185
Placebo	1.649	50 (3,0)		
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Semaglutid s.c.	1.648	33 (2,0)	0,82 [0,52; 1,31]	0,4085
Placebo	1.649	40 (2,4)		
SOC Leber- und Gallenerkrankungen				
Semaglutid s.c.	1.648	19 (1,2)	0,76 [0,42; 1,37]	0,3586
Placebo	1.649	25 (1,5)		
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Semaglutid s.c.	1.648	124 (7,5)	0,84 [0,66; 1,06]	0,1386
Placebo	1.649	148 (9,0)		
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Semaglutid s.c.	1.648	50 (3,0)	0,92 [0,63; 1,36]	0,6868
Placebo	1.649	54 (3,3)		

Zeit bis SUE nach SOC				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹	p-Wert ²
			[95 %-KI]	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Semaglutid s.c.	1.648	42 (2,5)	0,85 [0,57; 1,29]	0,4522
Placebo	1.649	49 (3,0)		
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Semaglutid s.c.	1.648	36 (2,2)	0,78 [0,50; 1,20]	0,2612
Placebo	1.649	46 (2,8)		
SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Semaglutid s.c.	1.648	60 (3,6)	0,95 [0,67; 1,35]	0,7686
Placebo	1.649	63 (3,8)		
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
Semaglutid s.c.	1.648	74 (4,5)	0,77 [0,57; 1,05]	0,0998
Placebo	1.649	95 (5,8)		
SOC Erkrankungen der Niere und Harnwege				
Semaglutid s.c.	1.648	72 (4,4)	0,97 [0,70; 1,34]	0,8375
Placebo	1.649	74 (4,5)		
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Semaglutid s.c.	1.648	50 (3,0)	0,98 [0,66; 1,44]	0,9009
Placebo	1.649	51 (3,1)		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Semaglutid s.c.	1.648	17 (1,0)	1,30 [0,63; 2,68]	0,4718
Placebo	1.649	13 (0,8)		
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe				
Semaglutid s.c.	1.648	87 (5,3)	0,68 [0,52; 0,89]	0,0051
Placebo	1.649	127 (7,7)		
SOC Gefäßerkrankungen				
Semaglutid s.c.	1.648	33 (2,0)	0,97 [0,60; 1,57]	0,9045
Placebo	1.649	34 (2,1)		
<p>1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid s.c. / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde.</p> <p>2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test).</p> <p>n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis</p> <p><i>Post-hoc</i>-Analyse</p>				

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 waren unter Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung signifikant mehr Ereignisse der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ aufgetreten (HR: 1,54 [1,07; 2,19]; p-Wert: 0,0185). SUE des SOC „Chirurgische und medizinische Eingriffe“ traten hingegen unter Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung signifikant seltener auf, als unter Placebo + SoC (HR: 0,68 [0,52; 0,89]; p-Wert: 0,0051).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).
MedDRA version 20.1

n9924/n9924-submission-package/germany
26MAV2020/10:36:32 - f_of_the_s6_sasr_of_soc_gi_sae_s6.png

Abbildung 4-118: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE aus der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

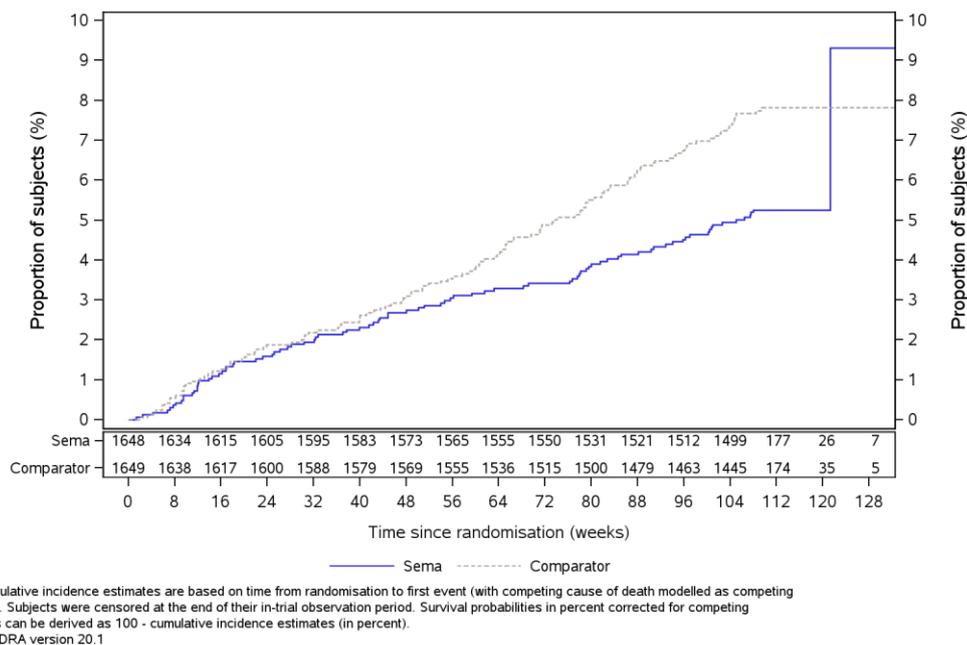


Abbildung 4-119: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE aus der SOC „Chirurgische und medizinische Eingriffe“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

Tabelle 4-94: Darstellung der SUE nach MedDRA PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Zeit bis SUE nach PT				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹	p-Wert ²
			[95 %-KI]	
Akute Nierenschädigung				
Semaglutid s.c.	1.648	24 (1,5)	0,66 [0,40; 1,11]	0,1186
Placebo	1.649	36 (2,2)		
Akuter Myokardinfarkt				
Semaglutid s.c.	1.648	29 (1,8)	0,68 [0,43; 1,10]	0,1162
Placebo	1.649	42 (2,5)		
Angina pectoris				
Semaglutid s.c.	1.648	18 (1,1)	0,64 [0,35; 1,16]	0,1417
Placebo	1.649	28 (1,7)		
Angina pectoris instabil				
Semaglutid s.c.	1.648	28 (1,7)	0,68 [0,42; 1,10]	0,1141
Placebo	1.649	41 (2,5)		

Zeit bis SUE nach PT				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹	p-Wert ²
			[95 %-KI]	
Vorhofflimmern				
Semaglutid s.c.	1.648	26 (1,6)	0,68 [0,41; 1,12]	0,1318
Placebo	1.649	38 (2,3)		
Herzinsuffizienz				
Semaglutid s.c.	1.648	18 (1,1)	2,00 [0,90; 4,45]	0,0894
Placebo	1.649	9 (0,5)		
Stauungsinsuffizienz				
Semaglutid s.c.	1.648	33 (2,0)	1,03 [0,63; 1,68]	0,9051
Placebo	1.649	32 (1,9)		
Einführung eines Stents in eine Koronararterie				
Semaglutid s.c.	1.648	23 (1,4)	0,67 [0,40; 1,14]	0,1409
Placebo	1.649	34 (2,1)		
Koronararterien-Bypass				
Semaglutid s.c.	1.648	13 (0,8)	0,54 [0,27; 1,06]	0,0718
Placebo	1.649	24 (1,5)		
Koronare Herzerkrankung				
Semaglutid s.c.	1.648	20 (1,2)	2,86 [1,21; 6,77]	0,0166
Placebo	1.649	7 (0,4)		
Koronare Revaskularisierung				
Semaglutid s.c.	1.648	21 (1,3)	0,87 [0,49; 1,57]	0,6515
Placebo	1.649	24 (1,5)		
Sturz				
Semaglutid s.c.	1.648	16 (1,0)	0,84 [0,43; 1,63]	0,6074
Placebo	1.649	19 (1,2)		
Ischämischer Schlaganfall				
Semaglutid s.c.	1.648	15 (0,9)	0,75 [0,38; 1,46]	0,3952
Placebo	1.649	20 (1,2)		
Myokardinfarkt				
Semaglutid s.c.	1.648	14 (0,8)	0,66 [0,34; 1,31]	0,2355
Placebo	1.649	21 (1,3)		
Osteoarthritis				
Semaglutid s.c.	1.648	14 (0,8)	0,73 [0,37; 1,46]	0,3805
Placebo	1.649	19 (1,2)		

Zeit bis SUE nach PT				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹	p-Wert ²
			[95 %-KI]	
Pneumonie				
Semaglutid s.c.	1.648	35 (2,1)	0,92 [0,58; 1,45]	0,7066
Placebo	1.649	38 (2,3)		
Transitorische ischämische Attacke				
Semaglutid s.c.	1.648	13 (0,8)	0,76 [0,37; 1,57]	0,4661
Placebo	1.649	17 (1,0)		

1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer *Time-to-event* Analyse berechnet. Es wurde ein Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid s.c. / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde.
 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test).
 n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis

Post-hoc-Analyse

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 waren unter Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung signifikant mehr Ereignisse des PT „Koronare Herzerkrankung“ aufgetreten (HR: 2,86 [1,21; 6,77]; p-Wert: 0,0166).

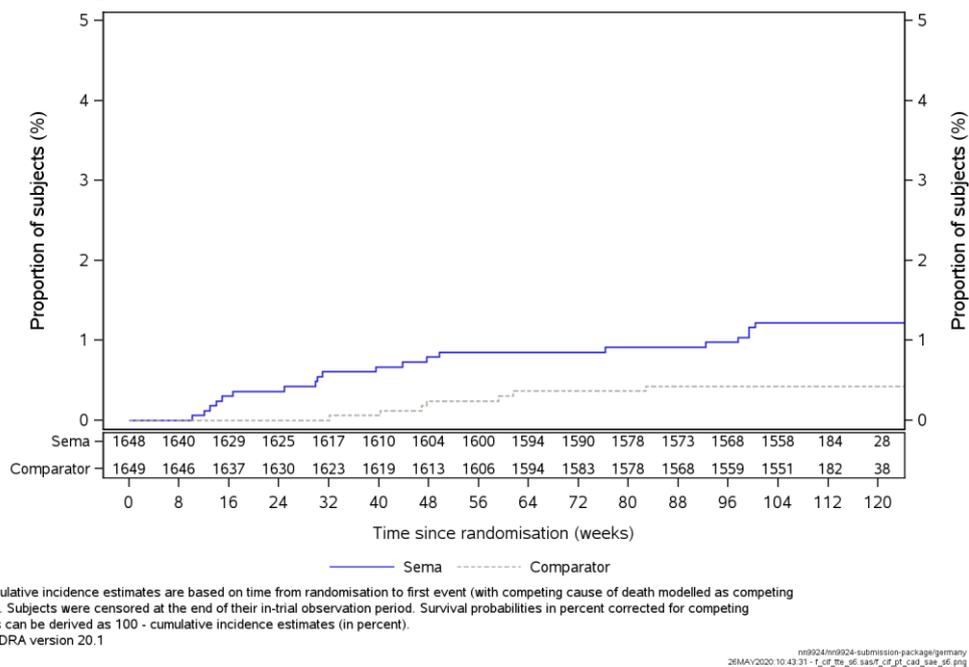
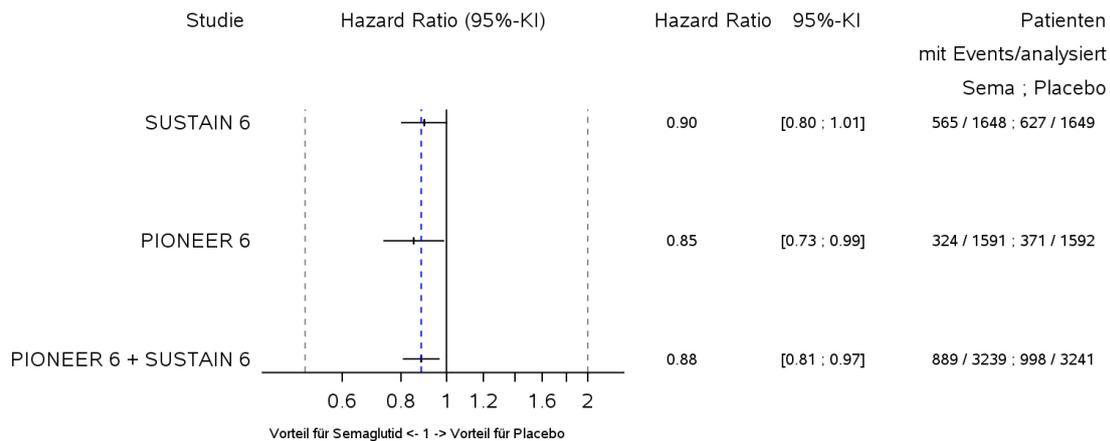


Abbildung 4-120: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE aus dem PT „Koronare Herzerkrankung“ für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

Die Plots der kumulativen Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE eines PT werden bei einem statistisch nicht signifikanten Ergebnis in Anhang 4-G aufgeführt.

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



Heterogenität: I-quadrat = 0.0% , p = 0.5422
 Test auf Gesamteffekt: p = 0.0074

Abbildung 4-121: Forest-Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE (Gesamtrate) (Baseline bis EoT) (FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-95: Ergebnisse für die „Zeit bis zum ersten SUE (Gesamtrate)“ und „Zeit bis zum ersten SUE unter Ausschluss der diabetischen Folgekomplikationen“ aus der Meta-Analyse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹	p-Wert ²
			[95 %-KI]	
Zeit bis zum ersten Ereignis: SUE (Gesamtrate)				
Semaglutid	3.239	889 (27,4)	0,88 [0,81; 0,97]	0,0074
Placebo	3.241	998 (30,8)		
Zeit bis zum ersten SUE ohne diabetische Folgekomplikationen³				
Semaglutid	3.239	747 (23,1)	0,90 [0,82; 1,00]	0,0417
Placebo	3.241	826 (25,5)		

1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer *Time-to-event* Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings, sowie Studienzugehörigkeit (PIONEER 6/SUSTAIN 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde.
 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test).
 3: Die Auswahl der PT erfolgte unter Einbezug medizinischer Experten. Eine Übersicht zu den entsprechenden PT ist Modul 5 zu entnehmen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹	p-Wert ²
			[95 %-KI]	
n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis				
Post-hoc-Analyse.				

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten SUE“ zeigt, dass die Behandlungseffekte gleichgerichtet sind (Abbildung 4-121). Der Heterogenitätsparameter bestätigt die homogene Datenlage. Im Zeitraum von Randomisierung bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 889 Patienten (27,4 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 998 Patienten (30,8 %) unter Placebo + SoC mindestens ein SUE aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,88 [0,81; 0,97] zugunsten von Semaglutid + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p = 0,0074$). Das Risiko eines SUE ist somit unter Semaglutid + SoC um ca. 12 % im Vergleich zu Placebo + SoC reduziert.

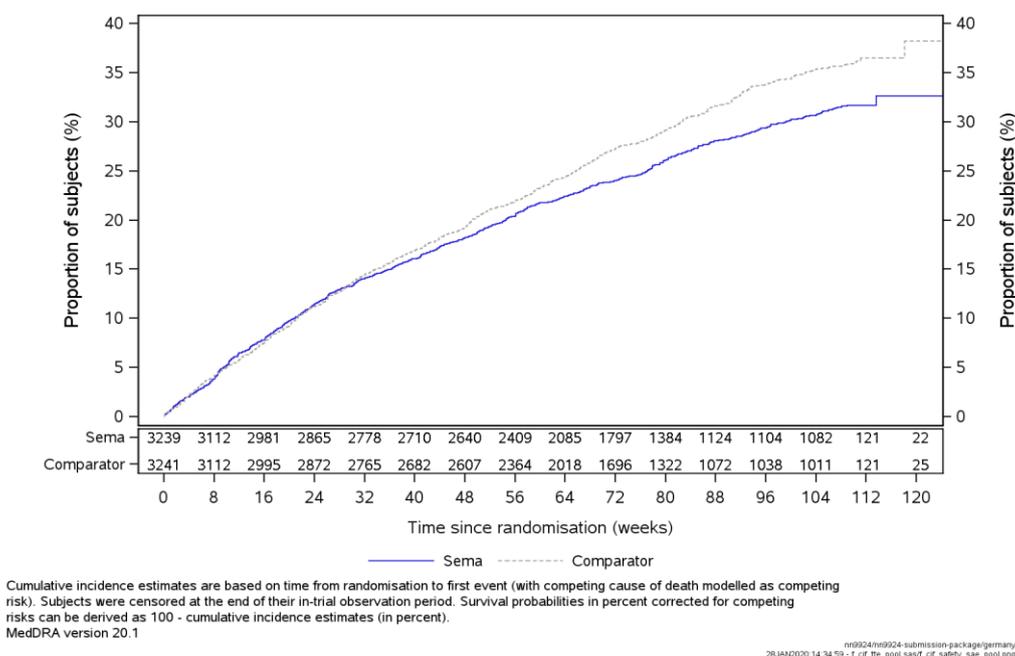


Abbildung 4-122: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz der SUE (Gesamtrate) (Baseline bis EoT) (FAS, *in-trial*).

Unter Ausschluss der diabetischen Folgekomplikationen (definiert mit Hilfe einer Auswahl an PTs) liegt ebenfalls ein signifikantes Ergebnis vor ($p = 0,0417$). Im Zeitraum von Randomisierung bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 747 Patienten (23,1 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 826 Patienten (25,5 %) unter Placebo + SoC mindestens ein SUE aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,90 [0,82; 1,00] zugunsten von Semaglutid + SoC.

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-122).

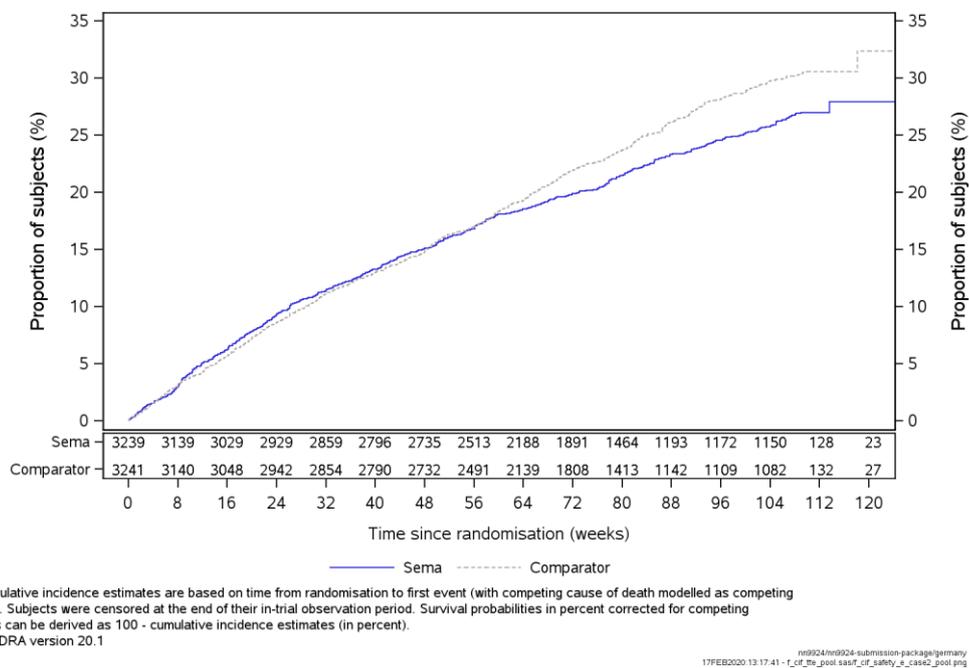


Abbildung 4-123: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE unter Ausschluss der diabetischen Folgekomplikationen für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*).

Die kumulative Inzidenz für den Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SUE unter Ausschluss diabetischer Folgekomplikationen“ zeigt deutliche Unterschiede auf (siehe Abbildung 4-123). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Semaglutid.

SUE nach MedDRA

In Tabelle 4-96 sind für die Meta-Analyse die im Zeitraum von Randomisierung bis Ende der Behandlung (EoT) aufgetretenen SUE nach MedDRA SOC und PT dargestellt. SOC und PT, in denen die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt hat, werden anschließend detailliert anhand von Forest-Plots und Abbildungen der kumulativen Inzidenz beschrieben.

Tabelle 4-96: Darstellung der SUE nach MedDRA SOC aus Meta-Analyse

Zeit bis SUE nach SOC				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹	p-Wert ²
			[95 %-KI]	
Herzerkrankungen				
Semaglutid	3.239	301 (9,3)	0,87 [0,75; 1,02]	0,0895

Zeit bis SUE nach SOC				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹	p-Wert ²
			[95 %-KI]	
Placebo	3.241	344 (10,6)		
Augenerkrankungen				
Semaglutid	3.239	33 (1,0)	1,22 [0,74; 2,04]	0,4365
Placebo	3.241	27 (0,8)		
Gastrointestinale Erkrankungen				
Semaglutid	3.239	104 (3,2)	1,42 [1,06; 1,92]	0,0207
Placebo	3.241	74 (2,3)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Semaglutid	3.239	52 (1,6)	0,85 [0,59; 1,24]	0,4060
Placebo	3.241	61 (1,9)		
Leber- und Gallenerkrankungen				
Semaglutid	3.239	30 (0,9)	0,75 [0,47; 1,20]	0,2270
Placebo	3.241	40 (1,2)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Semaglutid	3.239	203 (6,3)	0,90 [0,74; 1,08]	0,2636
Placebo	3.241	226 (7,0)		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Semaglutid	3.239	75 (2,3)	0,84 [0,62; 1,14]	0,2659
Placebo	3.241	89 (2,7)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Semaglutid	3.239	65 (2,0)	0,92 [0,65; 1,28]	0,6081
Placebo	3.241	71 (2,2)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Semaglutid	3.239	54 (1,7)	0,75 [0,52; 1,06]	0,1023
Placebo	3.241	72 (2,2)		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Semaglutid	3.239	97 (3,0)	0,94 [0,71; 1,23]	0,6379
Placebo	3.241	103 (3,2)		
Erkrankungen des Nervensystems				
Semaglutid	3.239	119 (3,7)	0,82 [0,65; 1,05]	0,1172
Placebo	3.241	144 (4,4)		
Erkrankungen der Niere und Harnwege				
Semaglutid	3.239	102 (3,1)	0,94 [0,72; 1,23]	0,6408
Placebo	3.241	109 (3,4)		

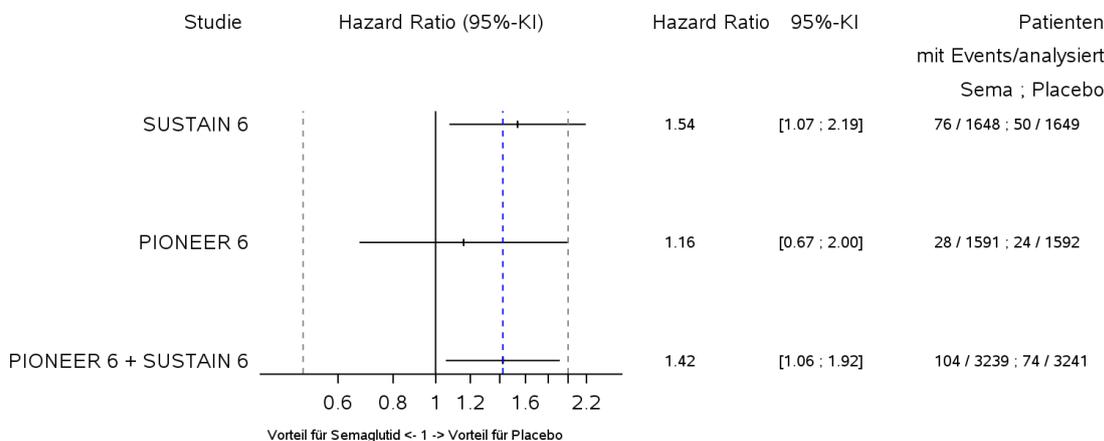
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeit bis SUE nach SOC				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹	p-Wert ²
			[95 %-KI]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Semaglutid	3.239	78 (2,4)	1,12 [0,81; 1,54]	0,5082
Placebo	3.241	70 (2,2)		
Chirurgische und medizinische Eingriffe				
Semaglutid	3.239	95 (2,9)	0,70 [0,54; 0,91]	0,0073
Placebo	3.241	136 (4,2)		
Gefäßerkrankungen				
Semaglutid	3.239	59 (1,8)	0,95 [0,67; 1,36]	0,7982
Placebo	3.241	62 (1,9)		
1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit (PIONEER 6/SUSTAIN 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis <i>Post hoc</i> Analyse				

Tabelle 4-97: Darstellung der SUE nach MedDRA PT aus Meta-Analyse

Zeit bis SUE nach PT				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹	p-Wert ²
			[95 %-KI]	
Akute Nierenschädigung				
Semaglutid	3.239	40 (1,2)	0,78 [0,52; 1,19]	0,2516
Placebo	3.241	51 (1,6)		
Akuter Myokardinfarkt				
Semaglutid	3.239	50 (1,5)	0,78 [0,54; 1,13]	0,1841
Placebo	3.241	64 (2,0)		
Angina pectoris				
Semaglutid	3.239	26 (0,8)	0,75 [0,45; 1,24]	0,2631
Placebo	3.241	35 (1,1)		
Angina pectoris instabil				
Semaglutid	3.239	48 (1,5)	0,86 [0,58; 1,26]	0,4360
Placebo	3.241	56 (1,7)		

Zeit bis SUE nach PT				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹	p-Wert ²
			[95 %-KI]	
Vorhofflimmern				
Semaglutid	3.239	32 (1,0)	0,62 [0,40; 0,96]	0,0316
Placebo	3.241	52 (1,6)		
Stauungsinsuffizienz				
Semaglutid	3.239	43 (1,3)	1,00 [0,66; 1,53]	0,9911
Placebo	3.241	43 (1,3)		
Einführung eines Stents in eine Koronararterie				
Semaglutid	3.239	23 (0,7)	0,68 [0,40; 1,15]	0,1531
Placebo	3.241	34 (1,0)		
Pneumonia				
Semaglutid	3.239	50 (1,5)	0,83 [0,57; 1,21]	0,3369
Placebo	3.241	60 (1,9)		
1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit (PIONEER 6/SUSTAIN 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis				
Post-hoc-Analyse				



Heterogenität: I-quadrat = 0.0% , p = 0.3821
 Test auf Gesamteffekt: p = 0.0207

Abbildung 4-124: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Endpunkt SOC Gastrointestinale Erkrankungen für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*)

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 104 Patienten (3,2 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung ein Ergebnis aus dem SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ eingetreten, wohingegen 74 Patienten (2,3 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC ein Ereignis aus dem SOC erlitten. Dies entspricht einem HR von 1,42 [1,06; 1,92]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p = 0,0207$) zuungunsten von Semaglutid + SoC. Der Heterogenitätsparameter I^2 bestätigt die homogene Datenlagen.

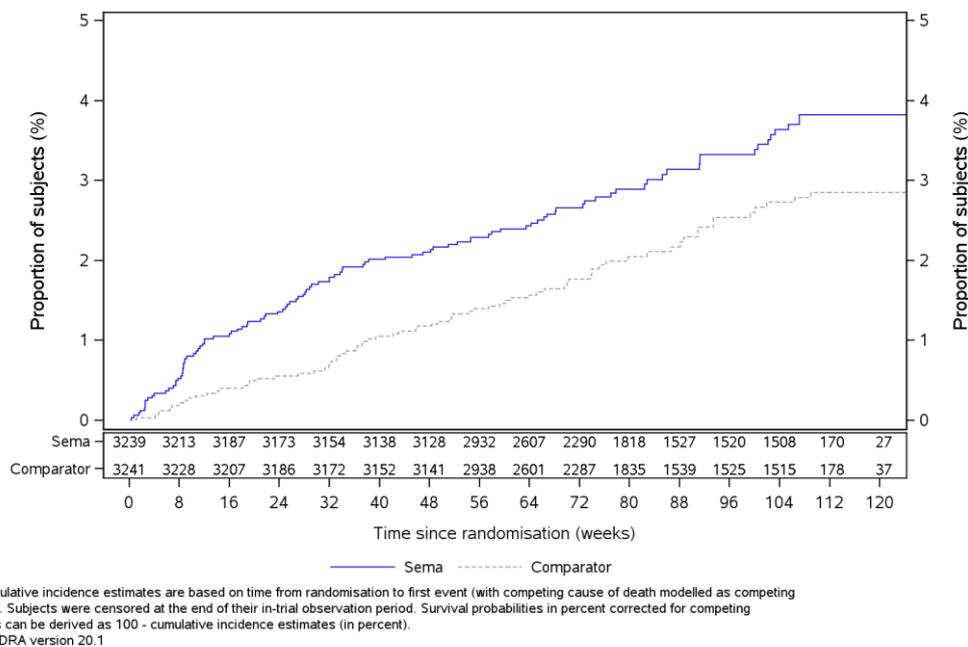
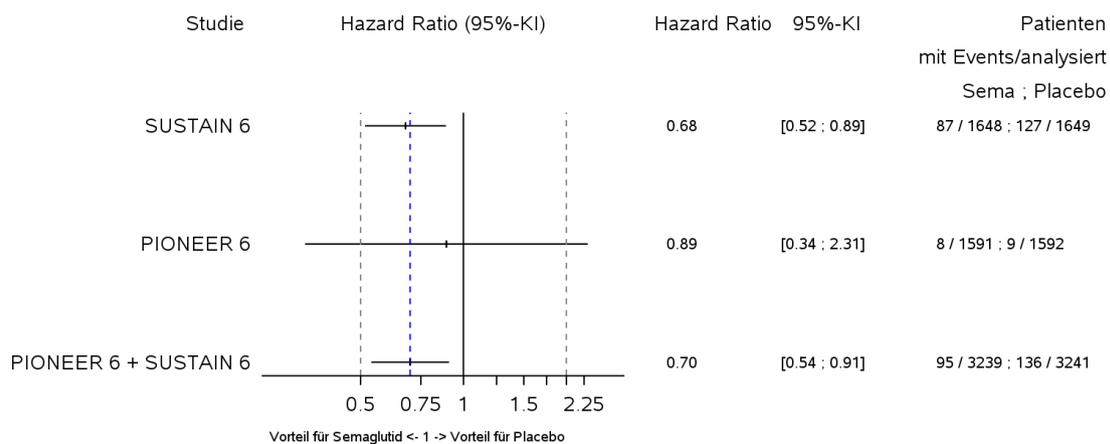


Abbildung 4-125: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignis aus dem SOC Gastrointestinale Erkrankungen für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich für das Auftreten der zum SOC Gastrointestinale Erkrankungen gehörenden Ereignisse ein deutlicher Unterschied über den Zeitraum der Studie zuungunsten von Semaglutid (siehe Abbildung 4-125).



Heterogenität: I-quadrat = 0.0% , p = 0.6012
 Test auf Gesamteffekt: p = 0.0073

Abbildung 4-126: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Endpunkt SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*)

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 95 Patienten (2,9 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung ein Ergebnis aus dem SOC „Chirurgische und medizinische Eingriffe“ eingetreten, wohingegen 136 Patienten (4,2 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC ein Ereignis aus dem SOC „Chirurgische und medizinische Eingriffe“ erlitten. Dies entspricht einem HR von 0,70 [0,54; 0,91]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,0073) zugunsten von Semaglutid + SoC. Der Heterogenitätsparameter I² bestätigt die homogene Datenlagen.

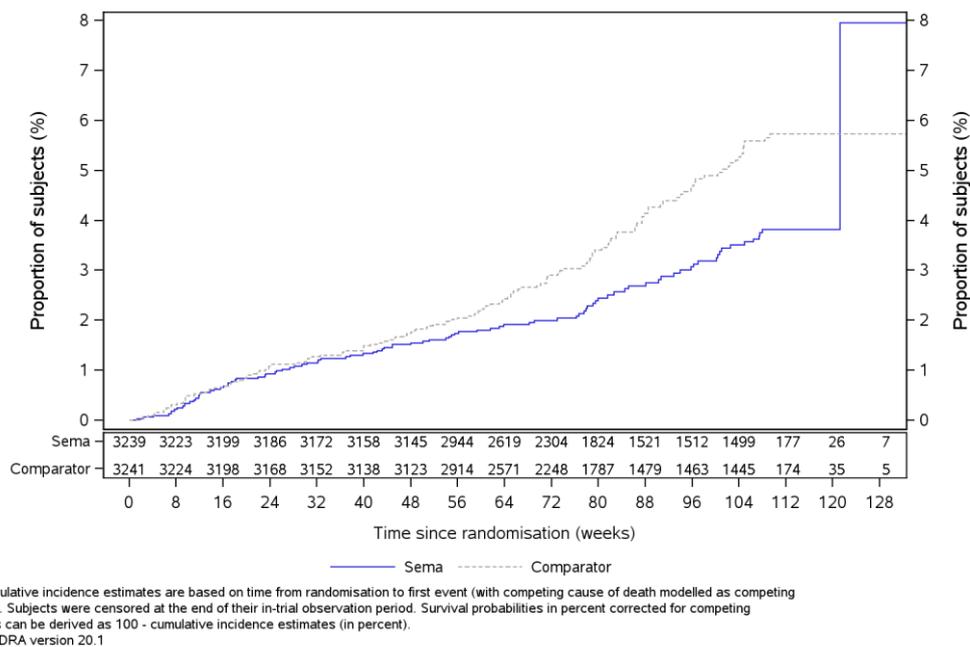
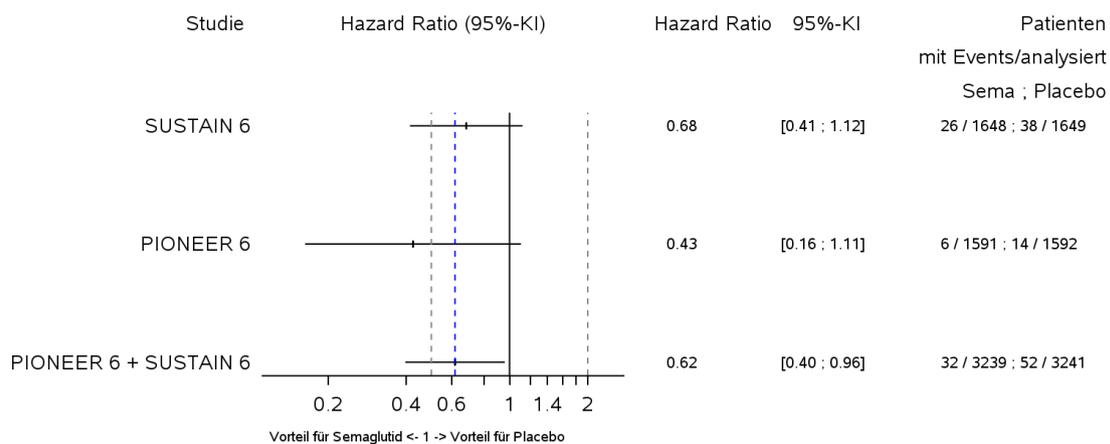


Abbildung 4-127: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignis aus dem SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich für das Auftreten der zum SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe gehörenden Ereignisse ein deutlicher Unterschied über den Zeitraum der Studie zugunsten von Semaglutid (siehe Abbildung 4-127).



Heterogenität: I-quadrat = 0.0% , p = 0.3815
 Test auf Gesamteffekt: p = 0.0316

Abbildung 4-128: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Endpunkt PT Vorhofflimmern für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*)

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 32 Patienten (1,0 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung das PT „Vorhofflimmern“ eingetreten, wohingegen bei 52 Patienten (1,6 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC diese PT auftrat. Dies entspricht einem HR von 0,62 [0,40; 0,96]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,0316) zugunsten von Semaglutid + SoC. Der Heterogenitätsparameter I² bestätigt die homogene Datenlagen.

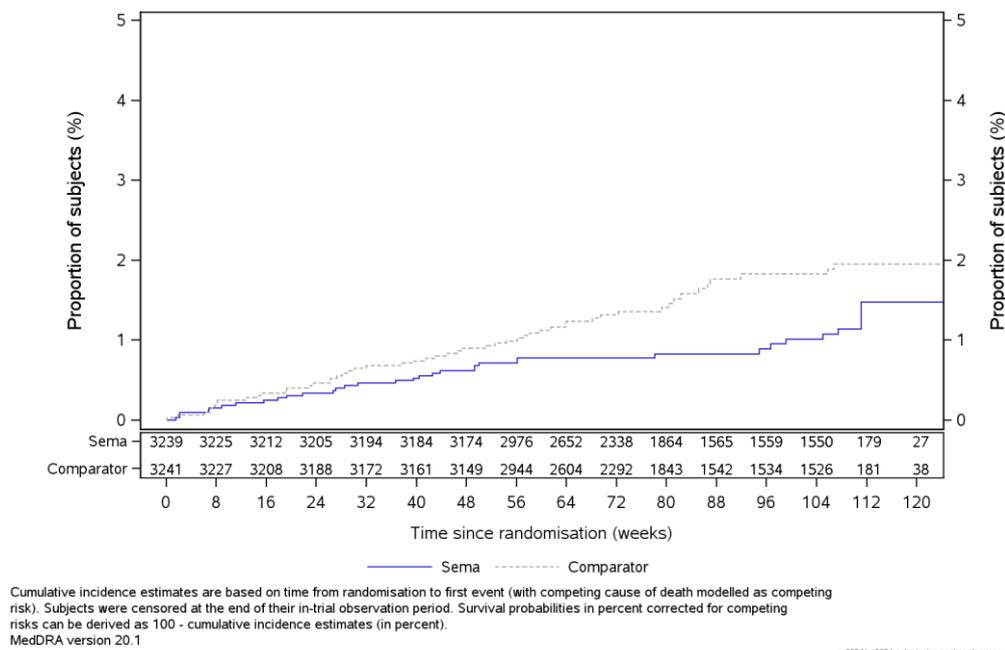


Abbildung 4-129: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignis aus dem PT Vorhofflimmern für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich für das Auftreten des PT Vorhofflimmern ein deutlicher Unterschied über den Zeitraum der Studie zugunsten von Semaglutid (siehe Abbildung 4-129).

Für alle weiteren beobachteten SOC und PT gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die dazugehörigen Plots der kumulativen Inzidenz und Forest-Plots sind in Anhang 4-G aufgeführt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Ergebnisse der Meta-Analyse beider Studien werden daher ebenfalls als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

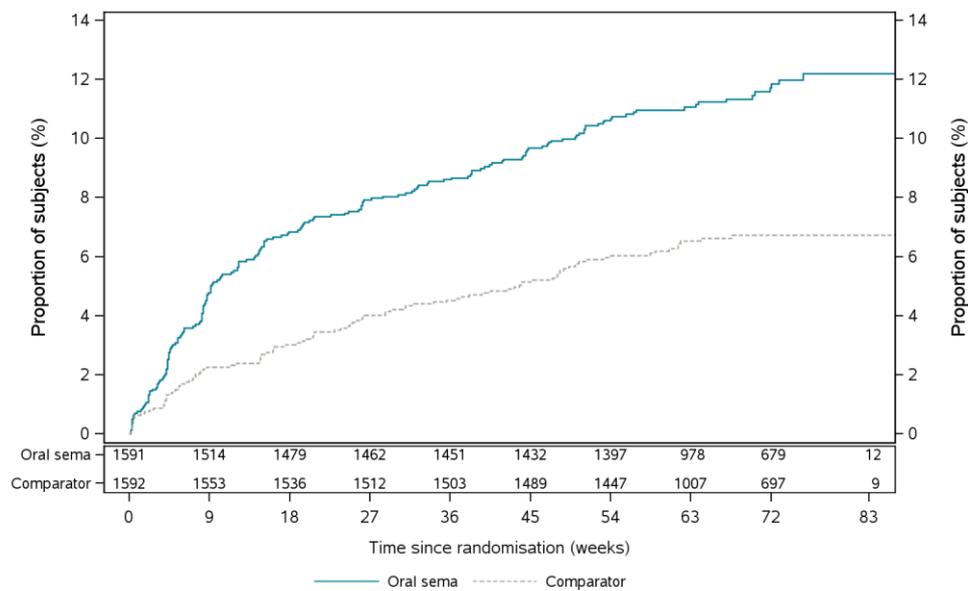
4.3.1.3.1.2.1.3 Therapieabbruch aufgrund von UE

Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapieabbruch aufgrund von UE				
Behandlung	N	n (%)	HR ^{1,2} [95 %-KI]	p-Wert ³
PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid oral	1.591	184 (11,6%)	1,81 [1,43; 2,31]	< 0,0001
Placebo	1.592	104 (6,5%)		
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.648	215 (13,0)	2,05 [1,63; 2,58]	< 0,0001
Placebo	1.649	110 (6,7)		
1: PIONEER 6: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: SUSTAIN 6: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid s.c. / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis <i>Post-hoc</i> -Analyse.				

PIONEER 6

Im Zeitraum von Randomisierung bis Ende der Behandlung (EoT) brachen 184 Patienten (11,6 %) unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung und 104 Patienten (6,5 %) unter Placebo + SoC die Therapie aufgrund von UE vorzeitig ab. Dies entspricht einem HR von 1,81 [1,43; 2,31] zuungunsten von Semaglutid oral. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,0001$).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as $100 - \text{cumulative incidence estimates}$ (in percent).

m9924/m9924-submission-package/germany
21FEB2020 08:59:52 - T_of_Be_p6_sabF_of_sARV_6sc_36.png

Abbildung 4-130: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich für das Eintreten eines Therapieabbruchs aufgrund von UE ein deutlicher Unterschied über den Zeitraum der Studie zuungunsten von Semaglutid oral (siehe Abbildung 4-130).

SUSTAIN 6

Im Zeitraum von Randomisierung bis Woche 104 brachen 215 Patienten (13,0 %) unter Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung und 110 Patienten (6,7 %) unter Placebo + SoC die Therapie aufgrund von UE vorzeitig ab. Dies entspricht einem HR von 2,05 [1,63; 2,58] zuungunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

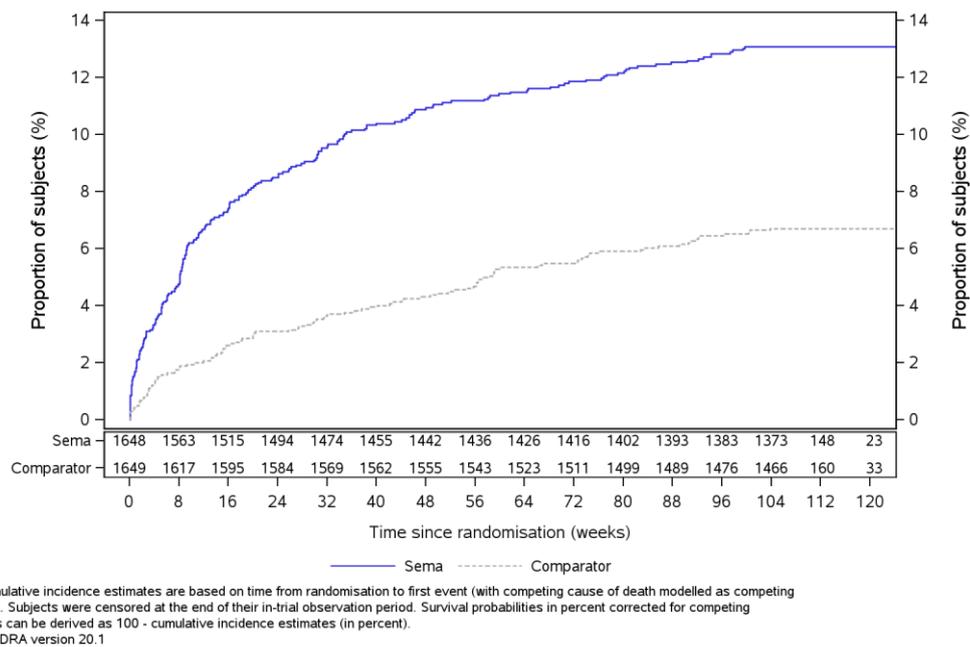


Abbildung 4-131: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich für das Eintreten eines Therapieabbruchs aufgrund von UE ein deutlicher Unterschied über den Zeitraum der Studie zuungunsten von Semaglutid s.c. (siehe Abbildung 4-131).

Therapieabbruch aufgrund von UE nach Schweregrad

Tabelle 4-99: Deskriptive Darstellung für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PIONEER 6)

PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid oral	Placebo
	n (%) N = 1.591	n (%) N = 1.592
Nicht-schwerwiegende Ereignisse	144 (9,1)	57 (3,6)
Mild	61 (3,8)	40 (2,5)
Moderat	92 (5,8)	34 (2,1)
Schwer	46 (2,9)	41 (2,6)
Schwerwiegende Ereignisse	41 (2,6)	48 (3,0)

Die Aufschlüsselung der Therapieabbrüche nach Schweregrad zeigt, dass der für die Gesamtrate beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hauptsächlich auf milden bzw. moderaten unerwünschten Ereignissen beruht. So brachen 61 Patienten (3,8 %) unter Semaglutid oral + SoC und 40 Patienten (2,5 %) unter Placebo + SoC die Therapie aufgrund milder Ereignisse vorzeitig ab, während moderate Ereignisse in 92 Fällen (5,8 %) unter Semaglutid oral + SoC und in 34 Fällen (2,1 %) unter Placebo + SoC für einen Abbruch verantwortlich waren. Aufgrund von SUE brachen 41 Patienten (2,6 %) im Semaglutid-Arm die Behandlung ab, verglichen mit 48 Patienten (3,0 %) in der Placebo-Gruppe.

Therapieabbruch aufgrund von UE nach MedDRA

Tabelle 4-100: Deskriptive Darstellung für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ nach MedDRA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PIONEER 6)

PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid oral	Placebo
	n (%) N = 1.591	n (%) N = 1.592
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	108 (6,8)	26 (1,6)
Übelkeit	46 (2,9)	8 (0,5)
Erbrechen	24 (1,5)	4 (0,3)
Diarrhoe	22 (1,4)	6 (0,4)
abdominale Beschwerden	10 (0,6)	2 (0,1)
Dyspepsie	7 (0,4)	4 (0,3)
Obstipation	6 (0,3)	0 (0,0)
gastroösophageale Refluxerkrankung	4 (0,3)	0 (0,0)
Flatulenz	2 (0,1)	0 (0,0)
Bauch aufgetrieben	1 (0,1)	1 (0,1)
Abdominalschmerz	1 (0,1)	1 (0,1)
Schmerzen Unterbauch	1 (0,1)	0 (0,0)
Säurebedingte peptische Krankheit	1 (0,1)	0 (0,0)
Kolitis ischämisch	1 (0,1)	0 (0,0)
Aufstoßen	1 (0,1)	0 (0,0)
Gastritis	1 (0,1)	0 (0,0)
Magenentleerung gestört	1 (0,1)	0 (0,0)
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	1 (0,1)	0 (0,0)
Pankreatitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Breachreiz	1 (0,1)	0 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	0 (0,0)	1 (0,1)
erworbener Schatzki-Ring	0 (0,0)	1 (0,1)

PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid oral	Placebo
	n (%) N = 1.591	n (%) N = 1.592
Magengeschwür	0 (0,0)	1 (0,1)
gastrointestinale Erkrankung	0 (0,0)	1 (0,1)
Ösophagitis	0 (0,0)	1 (0,1)
Pankreatitis akut	0 (0,0)	2 (0,1)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (1,2)	7 (0,4)
Appetit vermindert	16 (1,0)	2 (0,1)
Hypoglykämie	2 (0,1)	0 (0,0)
Hyperglykämisches hyperosmolares non-ketotisches Syndrom	1 (0,1)	0 (0,0)
Gicht	0 (0,0)	1 (0,1)
Hyperglykämie	0 (0,0)	1 (0,1)
Hyperkaliämie	0 (0,0)	1 (0,1)
Hyperlipasämie	0 (0,0)	1 (0,1)
latenter Autoimmundiabetes beim Erwachsenen	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	17 (1,1)	13 (0,8)
Geschmacksstörung	4 (0,3)	1 (0,1)
Kopfschmerz	3 (0,2)	2 (0,1)
ischämischer Schlaganfall	3 (0,2)	2 (0,1)
Schwindelgefühl	2 (0,1)	3 (0,2)
Enzephalopathie	2 (0,1)	0 (0,0)
Lethargie	2 (0,1)	0 (0,0)
Gleichgewichtsstörung	1 (0,1)	0 (0,0)
Optikusneuritis	1 (0,1)	0 (0,0)
Amnesie	0 (0,0)	1 (0,1)
Lewy-Körper-Demenz	0 (0,0)	1 (0,1)
Ischämischer Zerebralinfarkt	0 (0,0)	1 (0,1)
Periphere Neuropathie	0 (0,0)	1 (0,1)
Neurotoxizität	0 (0,0)	1 (0,1)
Somnolenz	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Untersuchungen	15 (0,9)	3 (0,2)
Lipase erhöht	6 (0,4)	0 (0,0)
Amylase erhöht	4 (0,3)	0 (0,0)

PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid oral	Placebo
	n (%) N = 1.591	n (%) N = 1.592
Pankreasenzyme erhöht	3 (0,2)	1 (0,1)
Calcitonin im Blut erhöht	2 (0,1)	1 (0,1)
Gewicht erniedrigt	2 (0,1)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,1)	1 (0,1)
SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (0,9)	15 (0,9)
Adenokarzinom des Kolons	3 (0,2)	1 (0,1)
Hepatozelluläres Karzinom	2 (0,1)	1 (0,1)
Lungenkrebs mit Metastasen	2 (0,1)	0 (0,0)
Pankreaskarzinom mit Metastasen	2 (0,1)	1 (0,1)
Adenokarzinom des Magens	1 (0,1)	1 (0,1)
Kolonkarzinom	1 (0,1)	0 (0,0)
medulläres Schilddrüsenkarzinom	1 (0,1)	0 (0,0)
Lungenmetastasen	1 (0,1)	0 (0,0)
malignes Melanom mit Metastasen	1 (0,1)	0 (0,0)
neuroendokriner Pankreastumor	1 (0,1)	0 (0,0)
Schilddrüsenkrebs mit Metastasen	1 (0,1)	0 (0,0)
Adenokarzinom der Pankreas	0 (0,0)	2 (0,1)
Cholangiokarzinom	0 (0,0)	2 (0,1)
chronische myelomonozytäre Leukämie	0 (0,0)	1 (0,1)
Leberkrebs	0 (0,0)	1 (0,1)
bösartiges Mesotheliom	0 (0,0)	1 (0,1)
Lebermetastasen	0 (0,0)	1 (0,1)
Pankreaskarzinom	0 (0,0)	1 (0,1)
Plasmazellmyelom	0 (0,0)	1 (0,1)
Plattenepithelkarzinom der Zunge	0 (0,0)	1 (0,1)
Adenokarzinom des Kolons	3 (0,2)	1 (0,1)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (0,5)	5 (0,3)
Asthenie	3 (0,2)	2 (0,1)
Ermüdung	2 (0,1)	2 (0,1)
Schüttelfrost	1 (0,1)	0 (0,0)
Unwohlsein	1 (0,1)	0 (0,0)

PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid oral	Placebo
	n (%) N = 1.591	n (%) N = 1.592
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1 (0,1)	0 (0,0)
Hunger	0 (0,0)	1 (0,1)
Fieber	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Herzerkrankungen	6 (0,4)	10 (0,6)
Myokardinfarkt	2 (0,1)	0 (0,0)
akuter Myokardinfarkt	1 (0,1)	3 (0,2)
Vorhofflattern	1 (0,1)	0 (0,0)
Herzstillstand	1 (0,1)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz akut	1 (0,1)	1 (0,1)
Ischämische Kardiomyopathie	1 (0,1)	0 (0,0)
Kammerflimmern	1 (0,1)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz chronisch	0 (0,0)	1 (0,1)
Herzinsuffizienz dekompensiert	0 (0,0)	1 (0,1)
kardiorenales Syndrom	0 (0,0)	1 (0,1)
Palpitationen	0 (0,0)	1 (0,1)
Rechtsherzinsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,1)
Tachykardie supraventrikulär	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (0,4)	7 (0,4)
Bronchitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Infektion der unteren Atemwege	1 (0,1)	0 (0,0)
Myelitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Lungentuberkulose	1 (0,1)	0 (0,0)
akute Pyelonephritis	1 (0,1)	0 (0,0)
Septischer Schock	1 (0,1)	0 (0,0)
Abszess	0 (0,0)	1 (0,1)
Biliärsepsis	0 (0,0)	1 (0,1)
Gastroenteritis	0 (0,0)	1 (0,1)
Pneumonie	0 (0,0)	3 (0,2)
postoperative Wundinfektion	0 (0,0)	1 (0,1)
Sepsis	0 (0,0)	1 (0,1)

PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid oral	Placebo
	n (%) N = 1.591	n (%) N = 1.592
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (0,3)	2 (0,1)
Myalgie	2 (0,1)	1 (0,1)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1 (0,1)	0 (0,0)
pathologische Fraktur	1 (0,1)	0 (0,0)
rheumatoide Arthritis	1 (0,1)	0 (0,0)
Nackenschmerzen	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (0,3)	3 (0,2)
Pruritus	2 (0,1)	1 (0,1)
Ausschlag	2 (0,1)	0 (0,0)
Dermatitis allergisch	1 (0,1)	0 (0,0)
Angioödem	0 (0,0)	1 (0,1)
Hautulkus	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (0,2)	9 (0,6)
akute Nierenschädigung	1 (0,1)	4 (0,3)
chronische Nierenerkrankung	1 (0,1)	2 (0,1)
Prärenales Versagen	1 (0,1)	0 (0,0)
diabetische Nephropathie	0 (0,0)	1 (0,1)
Symptome der unteren Harnwege	0 (0,0)	1 (0,1)
Nephropathie	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (0,2)	2 (0,1)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1 (0,1)	1 (0,1)
Pleuraerguss	1 (0,1)	0 (0,0)
Lungenembolie	1 (0,1)	0 (0,0)
Dysphonie	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,1)	1 (0,1)
Hirnprellung	1 (0,1)	0 (0,0)
Sturz	1 (0,1)	0 (0,0)
subdurales Hämatom	1 (0,1)	0 (0,0)
Blutung des Transplantats	0 (0,0)	1 (0,1)

PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid oral	Placebo
	n (%) N = 1.591	n (%) N = 1.592
SOC Psychiatrische Erkrankungen	2 (0,1)	3 (0,2)
Alkoholismus	1 (0,1)	0 (0,0)
Depression	1 (0,1)	0 (0,0)
Arzneimittelabhängigkeit	1 (0,1)	0 (0,0)
bipolare Störung	0 (0,0)	1 (0,1)
Reizbarkeit	0 (0,0)	1 (0,1)
Manie	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,1)	0 (0,0)
Vertigo	1 (0,1)	0 (0,0)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,1)	5 (0,3)
Cholezystitis	1 (0,1)	0 (0,0)
Akute Cholezystitis	0 (0,0)	1 (0,1)
Cholelithiasis	0 (0,0)	3 (0,2)
Leberzirrhose	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,1)	2 (0,1)
Hypersensitivität	1 (0,1)	1 (0,1)
Sarkoidose	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe	1 (0,1)	1 (0,1)
Zirkumzision	1 (0,1)	0 (0,0)
Magenbypass	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Gefäßerkrankungen	1 (0,1)	4 (0,3)
Aortendissektion	1 (0,1)	0 (0,0)
Aortenstenose	0 (0,0)	1 (0,1)
Hypotonie	0 (0,0)	1 (0,1)
Orthostasesyndrom	0 (0,0)	1 (0,1)
periphere arterielle Verschlusskrankheit	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	1 (0,1)
Eisenmangelanämie	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Endokrine Erkrankungen	0 (0,0)	1 (0,1)
Hyperthyroidismus	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Erkrankungen des Auges	0 (0,0)	1 (0,1)

PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid oral	Placebo
	n (%) N = 1.591	n (%) N = 1.592
Makulopathie	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0,0)	1 (0,1)
Erektionsstörung	0 (0,0)	1 (0,1)

Die Aufschlüsselung der Therapieabbrüche nach SOC zeigt, dass der für die Gesamtrate beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hauptsächlich auf Therapieabbrüchen aufgrund gastrointestinaler Ereignisse beruht. So brachen 108 Patienten (6,8 %) unter Semaglutid oral + SoC und 26 Patienten (1,6 %) unter Placebo + SoC die Therapie aufgrund gastrointestinaler Ereignisse vorzeitig ab.

Tabelle 4-101: Deskriptive Darstellung für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ nach MedDRA (SUSTAIN 6)

SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid s.c.	Placebo
	n (%) N = 1.648	n (%) N = 1.649
SOC Gastrointestinale Erkrankung	130 (7,9)	23 (1,4)
Übelkeit	56 (3,4)	4 (0,2)
Erbrechen	37 (2,2)	5 (0,3)
Diarrhoe	34 (2,1)	7 (0,4)
Abdominalschmerz	12 (0,7)	1 (0,1)
Dyspepsie	11 (0,7)	0 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	7 (0,4)	0 (0,0)
abdominale Beschwerden	6 (0,4)	0 (0,0)
Obstipation	5 (0,3)	1 (0,1)
gastrointestinale Erkrankung	5 (0,3)	0 (0,0)
gastroösophageale Refluxerkrankung	4 (0,2)	1 (0,1)
Bauch aufgetrieben	3 (0,2)	1 (0,1)
Aufstoßen	3 (0,2)	0 (0,0)
Gastritis	3 (0,2)	0 (0,0)
Pankreatitis	3 (0,2)	4 (0,2)
Flatulenz	2 (0,1)	0 (0,0)
Magenentleerung gestört	2 (0,1)	0 (0,0)

SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid s.c.	Placebo
	n (%)	n (%)
	N = 1.648	N = 1.649
Pankreatitis akut	2 (0,1)	4 (0,2)
Pankreatitis chronisch	2 (0,1)	0 (0,0)
Mundgeruch	1 (0,1)	0 (0,0)
Karies	1 (0,1)	0 (0,0)
Erkrankung des Magens	1 (0,1)	0 (0,0)
Magengeschwür	1 (0,1)	0 (0,0)
erosive Gastritis	1 (0,1)	0 (0,0)
Reizkolon-Syndrom	1 (0,1)	0 (0,0)
Lippenödem	1 (0,1)	0 (0,0)
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	1 (0,1)	0 (0,0)
Pankreassteine	1 (0,1)	0 (0,0)
Proktalgie	1 (0,1)	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (0,1)	0 (0,0)
gastrointestinale Ischämie	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	25 (1,5)	6 (0,4)
Appetit vermindert	21 (1,3)	1 (0,1)
Dehydratation	1 (0,1)	0 (0,0)
Hyperglykämie	1 (0,1)	1 (0,1)
Hypertriglyzeridämie	1 (0,1)	0 (0,0)
Diabetische Ketoazidose	0 (0,0)	1 (0,1)
Hypoglykämie	1 (0,1)	1 (0,1)
Hyperlipasämie	0 (0,0)	1 (0,1)
Laktatazidose	0 (0,0)	1 (0,1)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (0,9)	13 (0,8)
Kopfschmerz	3 (0,2)	1 (0,1)
apoplektischer Insult	2 (0,1)	4 (0,2)
Lethargie	2 (0,1)	0 (0,0)
Hirnfarkt	1 (0,1)	0 (0,0)
diabetische Mononeuropathie	1 (0,1)	0 (0,0)
Dysgeusie	1 (0,1)	0 (0,0)
hepatische Enzephalopathie	1 (0,1)	0 (0,0)
ischämischer Schlaganfall	1 (0,1)	0 (0,0)
Neuralgie	1 (0,1)	0 (0,0)
Somnolenz	1 (0,1)	0 (0,0)

SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid s.c.	Placebo
	n (%)	n (%)
	N = 1.648	N = 1.649
vaskulärer Parkinsonismus	1 (0,1)	0 (0,0)
Demenz vom Alzheimerstyp	0 (0,0)	1 (0,1)
Schwindelgefühl	0 (0,0)	1 (0,1)
embolischer Schlaganfall	0 (0,0)	1 (0,1)
Gesichtslähmung	0 (0,0)	1 (0,1)
hämorrhagischer Schlaganfall	0 (0,0)	1 (0,1)
Bewusstlosigkeit bei Hypoglykämie	0 (0,0)	1 (0,1)
Ventrikelblutung	0 (0,0)	1 (0,1)
Radikulopathie	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Untersuchungen	22 (1,3)	7 (0,4)
Lipase erhöht	7 (0,4)	4 (0,2)
Gewicht erniedrigt	8 (0,5)	1 (0,1)
Amylase erhöht	1 (0,1)	3 (0,2)
Calcitonin im Blut erhöht	3 (0,2)	0 (0,0)
Pankreasenzyme erhöht	2 (0,1)	1 (0,1)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,1)	0 (0,0)
Leberfunktionstest erhöht	1 (0,1)	0 (0,0)
Kalzium im Blut erhöht	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (0,7)	14 (0,8)
Adenokarzinom des Magens	1 (0,1)	0 (0,0)
B-Zell-Lymphom	1 (0,1)	2 (0,1)
Kolonadenom	1 (0,1)	0 (0,0)
Hämangiom der Leber	1 (0,1)	0 (0,0)
Adenokarzinom der Lunge Stadium IV	1 (0,1)	0 (0,0)
Neubildung der Lunge	1 (0,1)	0 (0,0)
Ovarialepithelkarzinom	1 (0,1)	0 (0,0)
Neubildung der Paraganglien	1 (0,1)	0 (0,0)
Phäochromozytom	1 (0,1)	0 (0,0)
Prostatakarzinom	1 (0,1)	0 (0,0)
Prostatakarzinom mit Metastasen	1 (0,1)	0 (0,0)
Nierenzellkarzinom	1 (0,1)	0 (0,0)
Übergangszellkarzinom	1 (0,1)	0 (0,0)
akute lymphatische Leukämie	0 (0,0)	1 (0,1)

SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid s.c.	Placebo
	n (%)	n (%)
	N = 1.648	N = 1.649
Adenokarzinom der Pankreas	0 (0,0)	1 (0,1)
gutartige Neubildung der Schilddrüse	0 (0,0)	1 (0,1)
Brustkrebs Stadium III	0 (0,0)	1 (0,1)
Cholangiokarzinom	0 (0,0)	1 (0,1)
Kolonkrebs mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,1)
Endometriumsarkom	0 (0,0)	1 (0,1)
Pankreaskarzinom	0 (0,0)	1 (0,1)
Pankreaskarzinom mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,1)
papilläres Schilddrüsenkarzinom	0 (0,0)	1 (0,1)
Plasmazellmyelom	0 (0,0)	1 (0,1)
kleinzelliges Lungenkarzinom	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (0,5)	2 (0,1)
Asthenie	5 (0,3)	2 (0,1)
Ermüdung	2 (0,1)	0 (0,0)
frühzeitige Sättigung	2 (0,1)	0 (0,0)
Medikamentenidiosynkrasie	1 (0,1)	0 (0,0)
SOC Herzerkrankungen	5 (0,3)	18 (1,1)
akuter Myokardinfarkt	2 (0,1)	1 (0,1)
Vorhofflimmern	1 (0,1)	2 (0,1)
Herzinsuffizienz	1 (0,1)	1 (0,0)
Herzinsuffizienz chronisch	1 (0,1)	0 (0,0)
supraventrikuläre Extrasystolen	1 (0,1)	0 (0,0)
Tachykardie supraventrikulär	1 (0,1)	0 (0,0)
Angina pectoris	0 (0,0)	2 (0,1)
Angina pectoris instabil	0 (0,0)	1 (0,1)
atrioventrikulärer Block	0 (0,0)	1 (0,1)
atrioventrikulärer Block komplett	0 (0,0)	1 (0,1)
Herzstillstand	0 (0,0)	1 (0,1)
Stauungsinsuffizienz	0 (0,0)	3 (0,2)
koronare Herzerkrankung	0 (0,0)	1 (0,1)
hypertensive Kardiomyopathie	0 (0,0)	1 (0,1)
Myokardinfarkt	0 (0,0)	4 (0,2)
Palpitationen	0 (0,0)	1 (0,1)

SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid s.c.	Placebo
	n (%)	n (%)
	N = 1.648	N = 1.649
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (0,2)	5 (0,3)
akute Hepatitis B	1 (0,1)	0 (0,0)
Ruhr	1 (0,1)	0 (0,0)
Gangrän	1 (0,1)	1 (0,1)
Gastroenteritis	1 (0,1)	1 (0,0)
Hepatitis B	0 (0,0)	1 (0,1)
Pneumonie	0 (0,0)	2 (0,1)
Pneumonie durch Pneumokokken	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (0,3)	2 (0,1)
Rückenschmerzen	2 (0,1)	1 (0,1)
Arthritis	1 (0,1)	0 (0,0)
Flankenschmerz	1 (0,1)	0 (0,0)
Osteoarthrose	1 (0,1)	0 (0,0)
Osteoarthritis der Wirbelsäule	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (0,4)	9 (0,5)
Pruritus	1 (0,1)	1 (0,1)
Ausschlag	0 (0,0)	1 (0,1)
Urtikaria	2 (0,1)	2 (0,1)
Alopezie	1 (0,1)	0 (0,0)
Dekubitalgeschwür	1 (0,1)	0 (0,0)
toxischer Hautausschlag	1 (0,1)	0 (0,0)
Angioödem	0 (0,0)	1 (0,1)
diabetisches Ulkus	0 (0,0)	1 (0,1)
makulöser Ausschlag	0 (0,0)	1 (0,1)
Ausschlag papulös	0 (0,0)	1 (0,1)
Ausschlag mit Juckreiz	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (0,6)	5 (0,3)
chronische Nierenerkrankung	3 (0,2)	2 (0,1)
Nierenzyste	3 (0,2)	0 (0,0)
akute Nierenschädigung	2 (0,1)	1 (0,1)
Terminales Nierenerkrankung	1 (0,1)	1 (0,1)
Glomerulonephritis chronisch	1 (0,1)	0 (0,0)
Harnretention	1 (0,0)	0 (0,0)

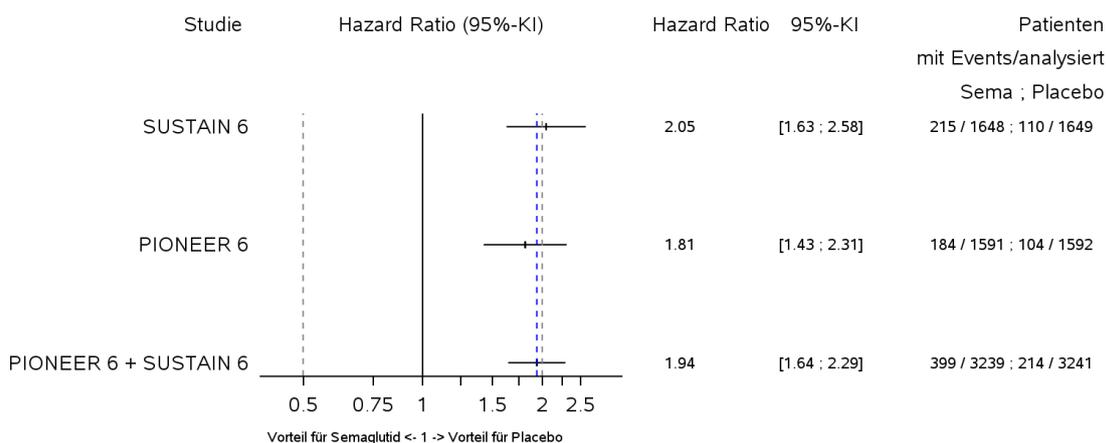
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid s.c.	Placebo
	n (%)	n (%)
	N = 1.648	N = 1.649
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums	1 (0,1)	3 (0,2)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	0 (0,0)	1 (0,1)
Dyspnoe	1 (0,1)	1 (0,1)
pulmonale Raumforderung	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Ein- griffe bedingte Komplikationen	4 (0,2)	2 (0,1)
Restenose der Karotis	1 (0,0)	0 (0,0)
Sturz	0 (0,0)	1 (0,1)
Kopfverletzung	1 (0,1)	0 (0,0)
Humerusfraktur	1 (0,1)	0 (0,0)
Verabreichung des falschen Medikamentes	1 (0,1)	0 (0,0)
Verkehrsunfall	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	3 (0,2)	2 (0,1)
Depression	2 (0,1)	2 (0,1)
Schlaflosigkeit	1 (0,0)	0 (0,0)
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (0,1)	0 (0,0)
Vertigo	2 (0,1)	0 (0,0)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	5 (0,3)	1 (0,1)
Cholelithiasis	1 (0,1)	0 (0,0)
Leberzirrhose	1 (0,1)	0 (0,0)
Leberzyste	1 (0,1)	0 (0,0)
Gallenblasenhydrops	1 (0,1)	0 (0,0)
Ikterus	1 (0,1)	0 (0,0)
Gallengangsstein	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	1 (0,1)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0,0)	6 (0,4)
Einführung eines Stents in eine Koronararterie	0 (0,0)	1 (0,1)
Koronararterien-Bypass	0 (0,0)	4 (0,2)
periphere Revaskularisation	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Soziale Umstände	1 (0,1)	0 (0,0)

SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid s.c.	Placebo
	n (%)	n (%)
	N = 1.648	N = 1.649
Immobil	1 (0,1)	0 (0,0)
SOC Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,1)
Vaskulitis	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,1)	2 (0,1)
Lymphadenopathie	1 (0,0)	0 (0,0)
Anämie	0 (0,0)	1 (0,1)
Immunthrombozytopenische Purpura	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Endokrine Erkrankungen	1 (0,1)	1 (0,1)
Struma	1 (0,1)	0 (0,0)
Raumforderung der Nebenniere	0 (0,0)	1 (0,1)
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0,0)	1 (0,1)
Penisschwellung	0 (0,0)	1 (0,1)

Die Aufschlüsselung der Therapieabbrüche nach SOC zeigt, dass der für die Gesamtrate beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hauptsächlich auf Therapieabbrüchen aufgrund gastrointestinaler Ereignisse beruht. So brachen 130 Patienten (7,9 %) unter Semaglutid s.c. + SoC und 23 Patienten (1,4 %) unter Placebo + SoC die Therapie aufgrund gastrointestinaler Ereignisse vorzeitig ab.

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



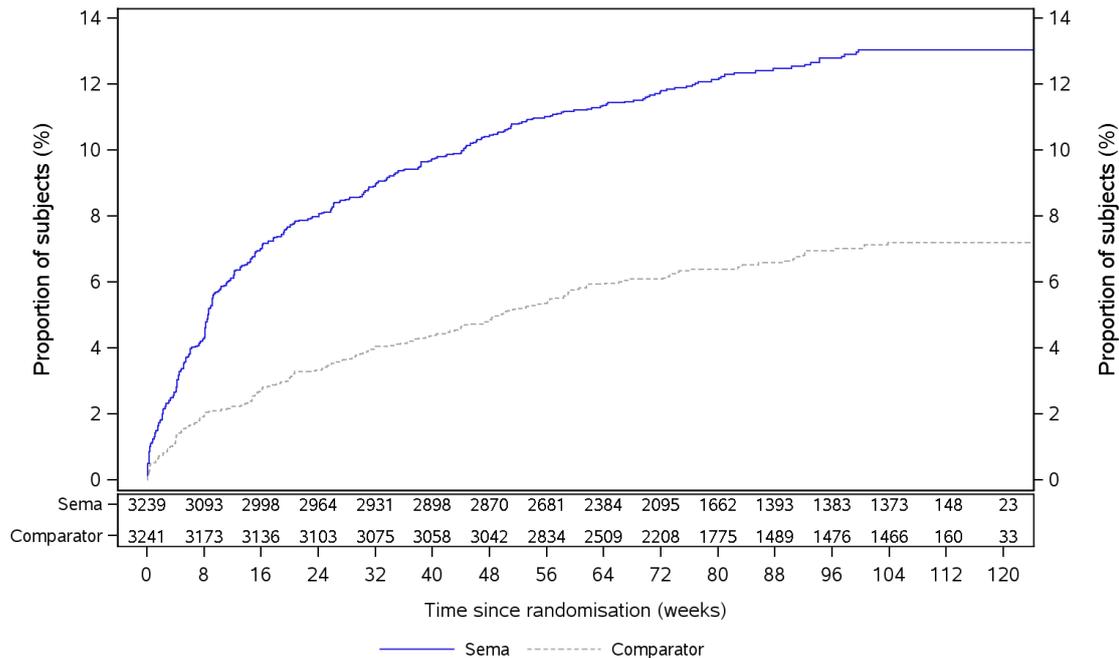
Heterogenität: I-quadrat = 0.0% , p = 0.4503
 Test auf Gesamteffekt: p = <0.0001

Abbildung 4-132: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE (Baseline bis EoT) (FAS, in-trial)

Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ aus Meta-Analyse

Therapieabbruch aufgrund von UE				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
(Meta-Analyse, FAS, in-trial)				
Semaglutid	3.239	399 (12,3)	1,94 [1,64; 2,29]	< 0,0001
Placebo	3.241	214 (6,6)		
1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit (PIONEER 6/SUSTAIN 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid/ Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis				
Post-hoc-Analyse				

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ zeigt, dass die Behandlungseffekte gleichgerichtet sind (Abbildung 4-132). Der Heterogenitätsparameter bestätigt die homogene Datenlage. Im Zeitraum von Randomisierung bis Ende der Behandlung (EoT) brachen 399 Patienten (12,3 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und 214 Patienten (6,6 %) unter Placebo + SoC die Therapie aufgrund von UE vorzeitig ab. Dies entspricht einem HR von 1,94 [1,64; 2,29] zuungunsten von Semaglutid. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,0001$).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as $100 - \text{cumulative incidence estimates}$ (in percent).
MedDRA version 20.1

nn9924/nn9924-submission-package/germany
17FEB2020 13:04:21 - f_cif_the_pool_sas/f_cif_safety_disc_ae_pool.png

Abbildung 4-133: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich für das Eintreten eines Therapieabbruchs aufgrund von UE ein deutlicher Unterschied über den Zeitraum der Studie zuungunsten von Semaglutid (siehe Abbildung 4-133).

Therapieabbruch aufgrund von UE nach MedDRA

Tabelle 4-103: Deskriptive Darstellung für „Therapieabbruch aufgrund von UE“ nach MedDRA aus der Meta-Analyse

Meta-Analyse (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid	Placebo
	n (%) N = 3.239	n (%) N = 3.241
SOC Gastrointestinale Erkrankung	238 (7,3)	49 (1,5)
Übelkeit	102 (3,1)	12 (0,4)
Erbrechen	61 (1,9)	9 (0,3)
Diarrhoe	56 (1,7)	13 (0,4)
Dyspepsie	18 (0,6)	4 (0,1)
abdominale Beschwerden	16 (0,5)	2 (0,1)
Abdominalschmerz	13 (0,4)	2 (0,1)
Obstipation	11 (0,3)	1 (0,0)
gastroösophageale Refluxerkrankung	8 (0,2)	1 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	7 (0,2)	1 (0,0)
gastrointestinale Erkrankung	5 (0,2)	1 (0,0)
Magengeschwür	4 (0,1)	2 (0,1)
Aufstoßen	4 (0,1)	0 (0,0)
Flatulenz	4 (0,1)	0 (0,0)
Gastritis	4 (0,1)	0 (0,0)
Pankreatitis	4 (0,1)	4 (0,1)
Magenentleerung gestört	3 (0,1)	0 (0,0)
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	2 (0,1)	0 (0,0)
Pankreatitis akut	2 (0,1)	6 (0,2)
Pankreatitis chronisch	2 (0,1)	0 (0,0)
Schmerzen Unterbauch	1 (0,0)	0 (0,0)
Säurebedingte peptische Krankheit	1 (0,0)	0 (0,0)
Mundgeruch	1 (0,0)	0 (0,0)
Kolitis ischämisch	1 (0,0)	0 (0,0)
Karies	1 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankung des Magens	1 (0,0)	0 (0,0)
Magengeschwür	1 (0,0)	1 (0,0)
erosive Gastritis	1 (0,0)	0 (0,0)
Reizkolon-Syndrom	1 (0,0)	0 (0,0)
Lippenödem	1 (0,0)	0 (0,0)
Pankreassteine	1 (0,0)	0 (0,0)

Meta-Analyse (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid	Placebo
	n (%) N = 3.239	n (%) N = 3.241
Proktalgie	1 (0,0)	0 (0,0)
Brechreiz	1 (0,0)	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (0,0)	0 (0,0)
erworbener Schatzki-Ring	0 (0,0)	1 (0,0)
gastrointestinale Ischämie	0 (0,0)	1 (0,0)
Ösophagitis	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	44 (1,4)	13 (0,4)
Appetit vermindert	37 (1,1)	3 (0,1)
Hypoglykämie	3 (0,1)	1 (0,0)
Dehydratation	1 (0,0)	0 (0,0)
Hyperglykämie	1 (0,0)	2 (0,1)
Hyperglykämisches hyperosmolares non-ketotisches Syndrom	1 (0,0)	0 (0,0)
Hypertriglyzeridämie	1 (0,0)	0 (0,0)
Diabetische Ketoazidose	0 (0,0)	1 (0,0)
Gicht	0 (0,0)	1 (0,0)
Hyperkaliämie	0 (0,0)	1 (0,0)
Hyperlipasämie	0 (0,0)	2 (0,1)
Laktatazidose	0 (0,0)	1 (0,0)
latenter Autoimmundiabetes beim Erwachsenen	0 (0,0)	1 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	32 (1,0)	26 (0,8)
Kopfschmerz	6 (0,2)	3 (0,1)
Geschmacksstörung	5 (0,2)	1 (0,0)
ischämischer Schlaganfall	4 (0,1)	2 (0,1)
Lethargie	4 (0,1)	0 (0,0)
apoplektischer Insult	2 (0,1)	4 (0,1)
Schwindelgefühl	2 (0,1)	4 (0,1)
Enzephalopathie	2 (0,1)	0 (0,0)
Gleichgewichtsstörung	1 (0,0)	0 (0,0)
Hirnfarkt	1 (0,0)	0 (0,0)
diabetische Mononeuropathie	1 (0,0)	0 (0,0)
hepatische Enzephalopathie	1 (0,0)	0 (0,0)
Neuralgie	1 (0,0)	0 (0,0)
Optikusneuritis	1 (0,0)	0 (0,0)
Somnolenz	1 (0,0)	1 (0,0)

Meta-Analyse (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid	Placebo
	n (%) N = 3.239	n (%) N = 3.241
vaskulärer Parkinsonismus	1 (0,0)	0 (0,0)
Amnesie	0 (0,0)	1 (0,0)
Demenz vom Alzheimerstyp	0 (0,0)	1 (0,0)
Lewy-Körper-Demenz	0 (0,0)	1 (0,0)
embolischer Schlaganfall	0 (0,0)	1 (0,0)
Gesichtslähmung	0 (0,0)	1 (0,0)
hämorrhagischer Schlaganfall	0 (0,0)	1 (0,0)
Bewusstlosigkeit bei Hypoglykämie	0 (0,0)	1 (0,0)
Ventrikelblutung	0 (0,0)	1 (0,0)
ischämischer Zerebralininfarkt	0 (0,0)	1 (0,0)
periphere Neuropathie	0 (0,0)	1 (0,0)
Neurotoxizität	0 (0,0)	1 (0,0)
Radikulopathie	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Untersuchungen	37 (1,1)	10 (0,3)
Lipase erhöht	13 (0,4)	4 (0,1)
Gewicht erniedrigt	10 (0,3)	1 (0,0)
Amylase erhöht	5 (0,2)	3 (0,1)
Calcitonin im Blut erhöht	5 (0,2)	1 (0,0)
Pankreasenzyme erhöht	5 (0,2)	2 (0,1)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,1)	1 (0,0)
Leberfunktionstest erhöht	1 (0,0)	0 (0,0)
Kalzium im Blut erhöht	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	26 (0,8)	29 (0,9)
Adenokarzinom des Kolons	3 (0,1)	1 (0,0)
Adenokarzinom des Magens	2 (0,1)	1 (0,0)
Hepatozelluläres Karzinom	2 (0,1)	1 (0,0)
Lungenkrebs mit Metastasen	2 (0,1)	0 (0,0)
Pankreaskarzinom mit Metastasen	2 (0,1)	2 (0,1)
B-Zell-Lymphom	1 (0,0)	2 (0,1)
Kolonadenom	1 (0,0)	0 (0,0)
Kolonkarzinom	1 (0,0)	0 (0,0)
Hämangiom der Leber	1 (0,0)	0 (0,0)
Adenokarzinom der Lunge Stadium IV	1 (0,0)	0 (0,0)

Meta-Analyse (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid	Placebo
	n (%) N = 3.239	n (%) N = 3.241
Neubildung der Lunge	1 (0,0)	0 (0,0)
medulläres Schilddrüsenkarzinom	1 (0,0)	0 (0,0)
Lungenmetastasen	1 (0,0)	0 (0,0)
malignes Melanom mit Metastasen	1 (0,0)	0 (0,0)
Ovarialepithelkarzinom	1 (0,0)	0 (0,0)
neuroendokriner Pankreastumor	1 (0,0)	0 (0,0)
Neubildung der Paraganglien	1 (0,0)	0 (0,0)
Phäochromozytom	1 (0,0)	0 (0,0)
Prostatakarzinom	1 (0,0)	0 (0,0)
Prostatakarzinom mit Metastasen	1 (0,0)	0 (0,0)
Nierenzellkarzinom	1 (0,0)	0 (0,0)
Schilddrüsenkrebs mit Metastasen	1 (0,0)	0 (0,0)
Übergangszellkarzinom	1 (0,0)	0 (0,0)
akute lymphatische Leukämie	0 (0,0)	1 (0,0)
Adenokarzinom der Pankreas	0 (0,0)	3 (0,1)
gutartige Neubildung der Schilddrüse	0 (0,0)	1 (0,0)
Brustkrebs Stadium III	0 (0,0)	1 (0,0)
Cholangiokarzinom	0 (0,0)	3 (0,1)
chronische myelomonozytäre Leukämie	0 (0,0)	1 (0,0)
Kolonkrebs mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,0)
Endometriumsarkom	0 (0,0)	1 (0,0)
Leberkrebs	0 (0,0)	1 (0,0)
bösartiges Mesotheliom	0 (0,0)	1 (0,0)
Lebermetastasen	0 (0,0)	1 (0,0)
Pankreaskarzinom	0 (0,0)	2 (0,1)
papilläres Schilddrüsenkarzinom	0 (0,0)	1 (0,0)
Plasmazellmyelom	0 (0,0)	2 (0,1)
kleinzelliges Lungenkarzinom	0 (0,0)	1 (0,0)
Plattenepithelkarzinom der Zunge	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (0,5)	7 (0,2)
Asthenie	8 (0,2)	4 (0,1)
Ermüdung	4 (0,1)	2 (0,1)
frühzeitige Sättigung	2 (0,1)	0 (0,0)
Schüttelfrost	1 (0,0)	0 (0,0)

Meta-Analyse (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid	Placebo
	n (%) N = 3.239	n (%) N = 3.241
Medikamentenidiosynkrasie	1 (0,0)	0 (0,0)
Unwohlsein	1 (0,0)	0 (0,0)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1 (0,0)	0 (0,0)
Hunger	0 (0,0)	1 (0,0)
Fieber	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Herzerkrankungen	11 (0,3)	28 (0,9)
akuter Myokardinfarkt	3 (0,1)	4 (0,1)
Myokardinfarkt	2 (0,1)	4 (0,1)
Vorhofflimmern	1 (0,0)	2 (0,1)
Vorhofflattern	1 (0,0)	0 (0,0)
Herzstillstand	1 (0,0)	1 (0,0)
Herzinsuffizienz	1 (0,0)	1 (0,0)
Herzinsuffizienz akut	1 (0,0)	1 (0,0)
Herzinsuffizienz chronisch	1 (0,0)	1 (0,0)
Ischämische Kardiomyopathie	1 (0,0)	0 (0,0)
supraventrikuläre Extrasystolen	1 (0,0)	0 (0,0)
Tachykardie supraventrikulär	1 (0,0)	1 (0,0)
Kammerflimmern	1 (0,0)	0 (0,0)
Angina pectoris	0 (0,0)	2 (0,1)
Angina pectoris instabil	0 (0,0)	1 (0,0)
atrioventrikulärer Block	0 (0,0)	1 (0,0)
atrioventrikulärer Block komplett	0 (0,0)	1 (0,0)
Herzinsuffizienz dekompensiert	0 (0,0)	4 (0,1)
kardiorenales Syndrom	0 (0,0)	1 (0,0)
koronare Herzerkrankung	0 (0,0)	1 (0,0)
hypertensive Kardiomyopathie	0 (0,0)	1 (0,0)
Palpitationen	0 (0,0)	2 (0,1)
Rechtsherzinsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (0,3)	12 (0,4)
akute Hepatitis B	1 (0,0)	0 (0,0)
Bronchitis	1 (0,0)	0 (0,0)
Ruhr	1 (0,0)	0 (0,0)
Gangrän	1 (0,0)	1 (0,0)
Gastroenteritis	1 (0,0)	1 (0,0)

Meta-Analyse (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid	Placebo
	n (%) N = 3.239	n (%) N = 3.241
Infektion der unteren Atemwege	1 (0,0)	0 (0,0)
Myelitis	1 (0,0)	0 (0,0)
Lungentuberkulose	1 (0,0)	0 (0,0)
akute Pyelonephritis	1 (0,0)	0 (0,0)
Septischer Schock	1 (0,0)	0 (0,0)
Abszess	0 (0,0)	1 (0,0)
Biliärsepsis	0 (0,0)	1 (0,0)
Hepatitis B	0 (0,0)	1 (0,0)
Pneumonie	0 (0,0)	5 (0,2)
Pneumonie durch Pneumokokken	0 (0,0)	1 (0,0)
postoperative Wundinfektion	0 (0,0)	1 (0,0)
Sepsis	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (0,3)	4 (0,1)
Rückenschmerzen	2 (0,1)	1 (0,0)
Myalgie	2 (0,1)	1 (0,0)
Arthritis	1 (0,0)	0 (0,0)
Flankenschmerz	1 (0,0)	0 (0,0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1 (0,0)	0 (0,0)
Osteoarthrose	1 (0,0)	0 (0,0)
pathologische Fraktur	1 (0,0)	0 (0,0)
rheumatoide Arthritis	1 (0,0)	0 (0,0)
Nackenschmerzen	0 (0,0)	1 (0,0)
Osteoarthritis der Wirbelsäule	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (0,3)	12 (0,4)
Pruritus	3 (0,1)	2 (0,1)
Ausschlag	2 (0,1)	1 (0,0)
Urtikaria	2 (0,1)	2 (0,1)
Alopezie	1 (0,0)	0 (0,0)
Dekubitalgeschwür	1 (0,0)	0 (0,0)
Dermatitis allergisch	1 (0,0)	0 (0,0)
toxischer Hautausschlag	1 (0,0)	0 (0,0)
Angioödem	0 (0,0)	2 (0,1)
diabetisches Ulkus	0 (0,0)	1 (0,0)

Meta-Analyse (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid	Placebo
	n (%) N = 3.239	n (%) N = 3.241
makulöser Ausschlag	0 (0,0)	1 (0,0)
Ausschlag papulös	0 (0,0)	1 (0,0)
Ausschlag mit Juckreiz	0 (0,0)	1 (0,0)
Hautulkus	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (0,4)	14 (0,4)
chronische Nierenerkrankung	4 (0,1)	4 (0,1)
akute Nierenschädigung	3 (0,1)	5 (0,2)
Nierenzyste	3 (0,1)	0 (0,0)
Terminales Nierenerkrankung	1 (0,0)	1 (0,0)
Glomerulonephritis chronisch	1 (0,0)	0 (0,0)
Prärenales Versagen	1 (0,0)	0 (0,0)
Harnretention	1 (0,0)	0 (0,0)
diabetische Nephropathie	0 (0,0)	1 (0,0)
Symptome der unteren Harnwege	0 (0,0)	1 (0,0)
Nephropathie	0 (0,0)	1 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (0,1)	5 (0,2)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1 (0,0)	2 (0,1)
Dyspnoe	1 (0,0)	1 (0,0)
Pleuraerguss	1 (0,0)	0 (0,0)
Lungenembolie	1 (0,0)	0 (0,0)
Dysphonie	0 (0,0)	1 (0,0)
pulmonale Raumforderung	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (0,2)	3 (0,1)
Hirnprellung	1 (0,0)	0 (0,0)
Restenose der Karotis	1 (0,0)	0 (0,0)
Sturz	1 (0,0)	1 (0,0)
Kopfverletzung	1 (0,0)	0 (0,0)
Humerusfraktur	1 (0,0)	0 (0,0)
subdurales Hämatom	1 (0,0)	0 (0,0)
Verabreichung des falschen Medikamentes	1 (0,0)	0 (0,0)
Blutung des Transplantats	0 (0,0)	1 (0,0)
Verkehrsunfall	0 (0,0)	1 (0,0)

Meta-Analyse (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid	Placebo
	n (%) N = 3.239	n (%) N = 3.241
SOC Psychiatrische Erkrankungen	5 (0,2)	5 (0,2)
Depression	3 (0,1)	2 (0,1)
Alkoholismus	1 (0,0)	0 (0,0)
Arzneimittelabhängigkeit	1 (0,0)	0 (0,0)
Schlaflosigkeit	1 (0,0)	0 (0,0)
bipolare Störung	0 (0,0)	1 (0,0)
Reizbarkeit	0 (0,0)	1 (0,0)
Manie	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (0,1)	0 (0,0)
Vertigo	3 (0,1)	0 (0,0)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	6 (0,2)	6 (0,2)
Cholezystitis	1 (0,0)	0 (0,0)
Cholelithiasis	1 (0,0)	3 (0,1)
Leberzirrhose	1 (0,0)	1 (0,0)
Leberzyste	1 (0,0)	0 (0,0)
Gallenblasenhydrops	1 (0,0)	0 (0,0)
Ikterus	1 (0,0)	0 (0,0)
Gallengangsstein	0 (0,0)	1 (0,0)
akute Cholezystitis	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,0)	3 (0,1)
Überempfindlichkeit	1 (0,0)	1 (0,0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	0 (0,0)	1 (0,0)
Sarkoidose	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe	1 (0,0)	7 (0,2)
Zirkumzision	1 (0,0)	0 (0,0)
Einführung eines Stents in eine Koronararterie	0 (0,0)	1 (0,0)
Koronararterien-Bypass	0 (0,0)	4 (0,1)
Magenbypass	0 (0,0)	1 (0,0)
periphere Revaskularisation	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Soziale Umstände	1 (0,0)	0 (0,0)
Immobil	1 (0,0)	0 (0,0)
SOC Gefäßerkrankungen	1 (0,0)	5 (0,2)
Aortendissektion	1 (0,0)	0 (0,0)
Aortenstenose	0 (0,0)	1 (0,0)

Meta-Analyse (FAS, <i>in-trial</i>)	Hauptanalyse	
	Semaglutid	Placebo
	n (%) N = 3.239	n (%) N = 3.241
Hypotonie	0 (0,0)	1 (0,0)
Orthostasesyndrom	0 (0,0)	1 (0,0)
periphere arterielle Verschlusskrankheit	0 (0,0)	1 (0,0)
Vaskulitis	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,0)	3 (0,1)
Lymphadenopathie	1 (0,0)	0 (0,0)
Anämie	0 (0,0)	1 (0,0)
Immunthrombozytopenische Purpura	0 (0,0)	1 (0,0)
Eisenmangelanämie	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Endokrine Erkrankungen	1 (0,0)	2 (0,1)
Struma	1 (0,0)	0 (0,0)
Raumforderung der Nebenniere	0 (0,0)	1 (0,0)
Hyperthyroidismus	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Erkrankungen des Auges	0 (0,0)	1 (0,0)
Makulopathie	0 (0,0)	1 (0,0)
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0,0)	2 (0,1)
Erektionsstörung	0 (0,0)	1 (0,0)
Penisschwellung	0 (0,0)	1 (0,0)

Die Aufschlüsselung der Therapieabbrüche nach SOC zeigt, dass der für die Gesamtrate beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hauptsächlich auf Therapieabbrüchen aufgrund gastrointestinaler Ereignisse beruht. So brachen 238 Patienten (7,3 %) unter Semaglutid + SoC und 49 Patienten (1,5 %) unter Placebo + SoC die Therapie aufgrund gastrointestinaler Ereignisse vorzeitig ab.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Ergebnisse der Meta-Analyse beider Studien werden daher ebenfalls als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.2.2 Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses

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

Tabelle 4-104: Operationalisierung von „Unerwünschten Ereignissen speziellen Interesses (UESI)“

Studie	Operationalisierung
PIONEER 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten des UESI. Als unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI) werden Komplikationen bei diabetischer Retinopathie und schwere Hypoglykämien als spezifische UE im Anwendungsgebiet T2DM sowie Pankreatiden und Neoplasien betrachtet.</p> <p>Komplikationen bei diabetischer Retinopathie Die folgenden Ereignisse werden nach SOC/PT entsprechend MedDRA Version 20.1 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplikationen bei diabetischer Retinopathie • Ergebnisse der Augenuntersuchung <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u> Unerwünschte Ereignisse wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst. Bei der Screening Visite, der Woche 50 Visite und am Ende der Behandlung (EoT) wurde zusätzlich eine Untersuchung der Augen (Fundoskopie oder Fundus-Fotografie) durchgeführt.</p> <p>Hypoglykämien In der Studie PIONEER 6 wurden Hypoglykämien sowohl nach ADA-Klassifizierung als auch nach Novo Nordisk-Klassifizierung erhoben. Für das Dossier erfolgte eine zusätzliche <i>post-hoc</i>-Auswertung, um den Anforderungen des G-BA an die Operationalisierung von Hypoglykämien gerecht zu werden. Die folgenden Hypoglykämie-Endpunkte sind im Dossier dargestellt:</p> <p>Schwere Hypoglykämien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämien, die als SUE eingestuft wurden <p>Pankreatitis (MedDRA-Suche) Die folgenden Ereignisse werden nach PT entsprechend MedDRA Version 20.1 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pankreatitis dokumentiert als SUE <p>Neoplasien (MedDRA-Suche) Die folgenden Ereignisse werden nach PT entsprechend MedDRA Version 20.1 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ dokumentiert als SUE <p>Akute Nierenschädigung (EAC-bestätigt) Zeit von Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten akuten Nierenschädigung. Für die Diagnose einer akuten Nierenschädigung musste eines der folgenden Kriterien zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung des Serumkreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μmol/l) innerhalb von 48h • Erhöhung des Serumkreatinins auf das 1,5-fache der Baseline¹ • Urinvolumen $\leq 0,5$ ml/kg/h für 6–12 Stunden <p><u>Erhebungszeitpunkt:</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Ereignisse, die dem EAC zur Bewertung vorgelegt wurden, wurden außer bei der Screening-Visite zu jeder Visite während der gesamten Studiendauer vom behandelnden Arzt erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population und dem <i>in-trial</i>-Beobachtungszeitraum.</p>
SUSTAIN 6	<p><u>Definition:</u> Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten der unerwünschten Ereignisse speziellen Interesses (UESI). Als UESI dargestellt werden Hypoglykämien als spezifisches UE im Anwendungsgebiet T2DM sowie Pankreatiden, Neoplasien und Reaktionen an der Injektionsstelle, da Semaglutid subkutan injiziert wird.</p> <p>Hypoglykämien In der Studie SUSTAIN 6 wurden Hypoglykämien sowohl nach ADA-Klassifizierung als auch nach Novo Nordisk-Klassifizierung erhoben. Für das Dossier erfolgte eine zusätzliche <i>post-hoc</i>-Auswertung, um den Anforderungen des G-BA an die Operationalisierung von Hypoglykämien gerecht zu werden. Die folgenden Hypoglykämie-Endpunkte sind im Dossier dargestellt:</p> <p>Schwere Hypoglykämien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämien, die als SUE eingestuft wurden oder medizinische Fremdhilfe erforderten <p>Symptomatische Hypoglykämien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptom und Plasmaglukosewert (PG) ≤ 56 mg/dL <p>Pankreatitis (MedDRA-Suche) Die folgenden Ereignisse werden nach PT entsprechend MedDRA Version 20.1 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pankreatitis dokumentiert als SUE <p>Neoplasien (MedDRA-Suche) Die folgenden Ereignisse werden nach PT entsprechend MedDRA Version 20.1 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ dokumentiert als SUE <p>Reaktionen an der Injektionsstelle Reaktionen an der Injektionsstelle (<i>pre-defined MedDRA search</i>) Folgende weitere UESI wurden im Dossier zu Semaglutid s.c. (G-BA-Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404) dargestellt:</p> <p>Kardiovaskuläre UESI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz (PT) • Koronare Arterienerkrankung (PT) • Koronararterienbypass (PT) • Periphere Revaskularisierung (PT) <p>Gastrointestinale UESI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) • Obstipation (PT) • Dyspepsie (PT) • Diarrhö (PT) • Übelkeit (PT) • Erbrechen (PT) • Abdominalschmerz (PT) • Schmerzen Oberbauch (PT) • Verminderter Appetit (PT)

Studie	Operationalisierung
	Die gastrointestinalen UESI werden im folgenden Abschnitt nicht erneut dargestellt. Auswertungen zu diesen UE sind in den Abschnitten 4.3.1.3.1.2.1.1 bis 4.3.1.3.1.2.1.3 enthalten.
	1: Letzte Kreatininmessung bei der keine Anzeichen einer akuten Nierenschädigung vorlagen.

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 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI)“ 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 6	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SUSTAIN 6	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PIONEER 6

Bei der Studie PIONEER 6 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Mit der Auswertung des *Full Analysis Set* (FAS) und des *in-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten grundsätzlich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung der Endpunkte oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI)“ ist somit insgesamt als niedrig anzusehen.

SUSTAIN 6

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet. Mit der Auswertung des *Full-Analysis-Set* (FAS) und des *in-trial*-Beobachtungszeitraums liegt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Weiterhin konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige Aspekte beobachtet werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI)“ ist somit insgesamt als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.2.2.1 Diabetische Retinopathien und Komplikationen (MedDRA-Suche)

Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Diabetische Retinopathien und Komplikationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PIONEER 6)

Diabetische Retinopathien und Komplikationen (MedDRA-Suche)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
(FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid oral	1.591	113 (7,1)	1,11 [0,85; 1,45]	0,4568
Placebo	1.592	101 (6,3)		
1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: p-Wert mit Hilfe des Wald-Tests berechnet. <i>Post-hoc</i> -Analyse				

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 113 Patienten (7,1 %) unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung und bei 101 Patienten (6,3 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC mindestens eine diabetische Retinopathie aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 1,11 [0,85; 1,45]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,4568). Nur eins der insgesamt 214 Ereignisse (aufgetreten im Placebo-Arm) wurde als SUE kategorisiert.

Abbildung 4-134 zeigt, dass ein nur ein sehr kleiner Anteil an Patienten einen auffälligen klinischen Befund hatte. Die Anteile sind zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Zu Baseline wurden unter Semaglutid oral + SoC klinisch signifikante abnormale Befunde im linken Auge bei 5 % der Patienten und im rechten Auge bei ebenfalls 5 % der Patienten festgestellt. Unter Placebo + SoC hatten zu Baseline 5 % der Patienten einen klinisch signifikanten abnormalen Befund im linken und 5 % einen solchen Befund im rechten Auge. Jeweils über 50 % der Patienten hatten im linken bzw. rechten Auge normale Befunde. Zur EoT-Visite veränderten sich diese Anteile unter beiden Behandlungen nur unwesentlich.

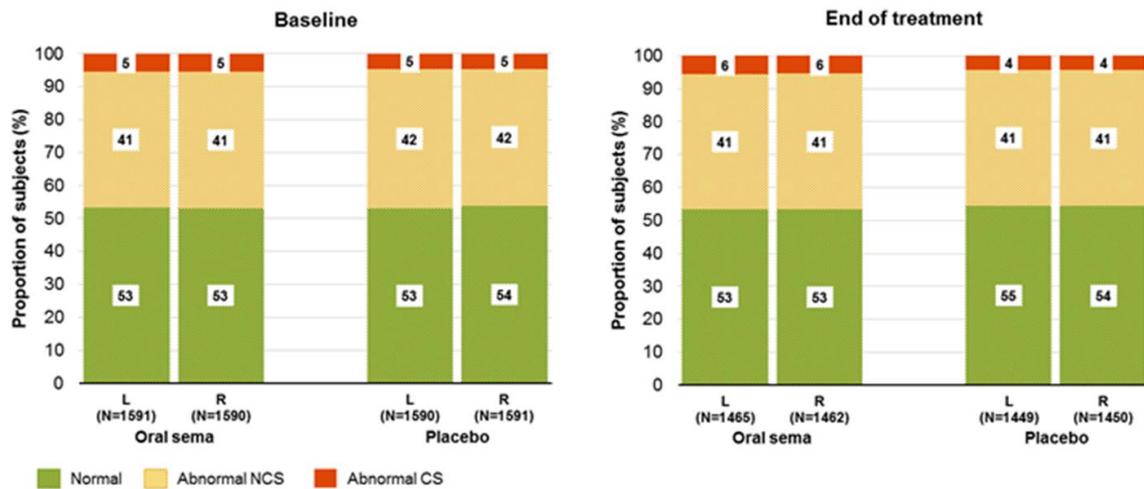
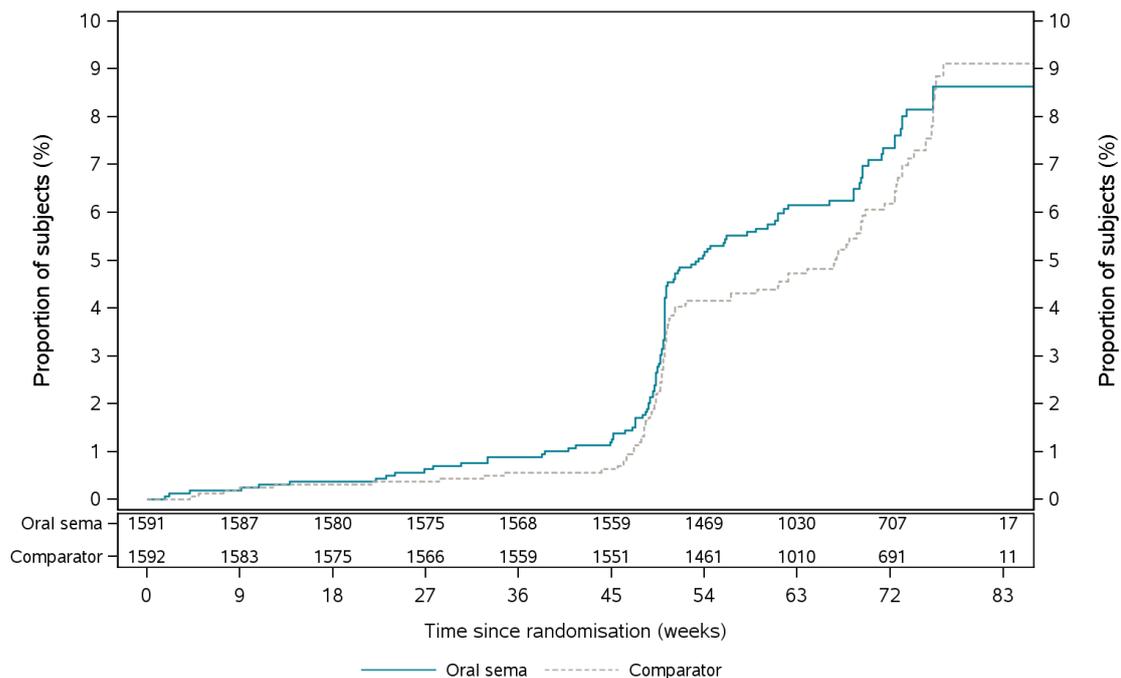


Abbildung 4-134: Anteil der Patienten (%) mit normalem (grün), auffälligem nicht-klinischen (NCS, gelb) und auffälligem klinischen (rot) Befund zur Baseline und zum Ende der Behandlung für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, *in-trial*). L und R bezeichnen das linke (L) bzw. rechte (R) Auge.



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

m9924/m9924-submission-package/germany
08NOV2019.12:35:12 - f_cif_fr_p6_sasr_of_safety_of_medica_p6.png

Abbildung 4-135: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Diabetischen Retinopathie und Komplikation für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, *in-trial*).

Die Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt ab Woche 50 für Komplikationen bei diabetischer Retinopathie einen deutlichen Anstieg in beiden Behandlungsgruppen Semaglutid oral + SoC und Placebo + SoC (siehe Abbildung 4-135). Zusätzlich zu den erhobenen UEs wurden die Ergebnisse der Augenuntersuchung (Fundoskopie / Fundusfotografie) miteinberechnet. Die Augenuntersuchungen fanden zum Screening, in der Visite Woche 50 und zur EoT-Visite statt. Der sprunghafte Anstieg in Woche 50 bei beiden Behandlungsgruppen ist damit auf die Untersuchung in Woche 50 zurückzuführen.

Insgesamt gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Meta-Analyse

Die Operationalisierung des Endpunktes „Diabetische Retinopathien und Komplikationen“ weicht in der Studie SUSTAIN 6 von der in der Studie PIONEER 6 stark ab. In der Studie SUSTAIN 6 werden EAC-bestätigte Komplikationen der diabetischen Retinopathie dargestellt, welche als das Auftreten folgender Ereignisse definiert wurde:

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

In der Studie PIONEER 6 hingegen wurde der Endpunkt nur über eine *a priori* definierte MedDRA-Suche erhoben.

Daher wird auf die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes verzichtet.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.2.2.2 Hypoglykämien

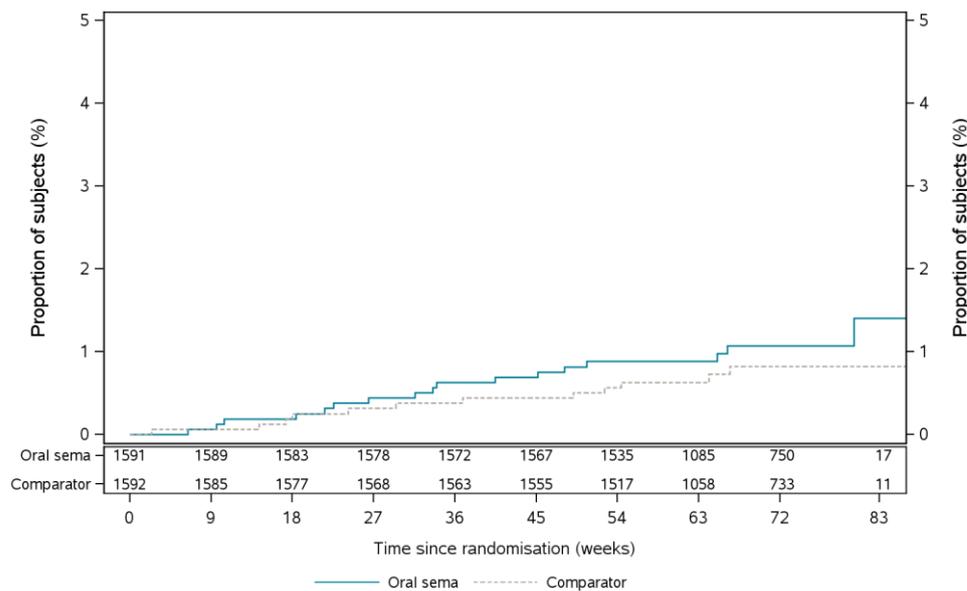
Schwere Hypoglykämien

Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Hypoglykämien SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Hypoglykämien (SUE)				
Behandlung	N	n (%)	HR ^{1,2} [95 %-KI]	p-Wert ³
PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid oral	1.591	17 (1,1)	1,40 [0,67; 2,94]	0,3687
Placebo	1.592	12 (0,8)		
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.648	17 (1,0)	1,13 [0,57; 2,27]	0,7267
Placebo	1.649	15 (0,9)		
1: PIONEER 6: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: SUSTAIN 6: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid s.c. / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 3: p-Wert mit Hilfe des Wald-Tests berechnet. <i>Post-hoc</i> -Analyse				

PIONEER 6

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 17 Patienten (1,1 %) unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung und bei 12 Patienten (0,8 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC mindestens eine schwere Hypoglykämie aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 1,40 [0,67; 2,94]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,3687).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

m9924hr0924-submission-pachage|germany
08NOV2019:12:34:58 - f_of_the_p6_sasf_of_safety_hyp6_p6.png

Abbildung 4-136: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Hypoglykämie (SUE) für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, in-trial).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Hypoglykämie (SUE)“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-136). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

SUSTAIN 6

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 17 Patienten (1,0 %) unter Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung und bei 15 Patienten (0,9 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC mindestens eine schwere Hypoglykämie aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 1,13 [0,57; 2,27]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,7267$).

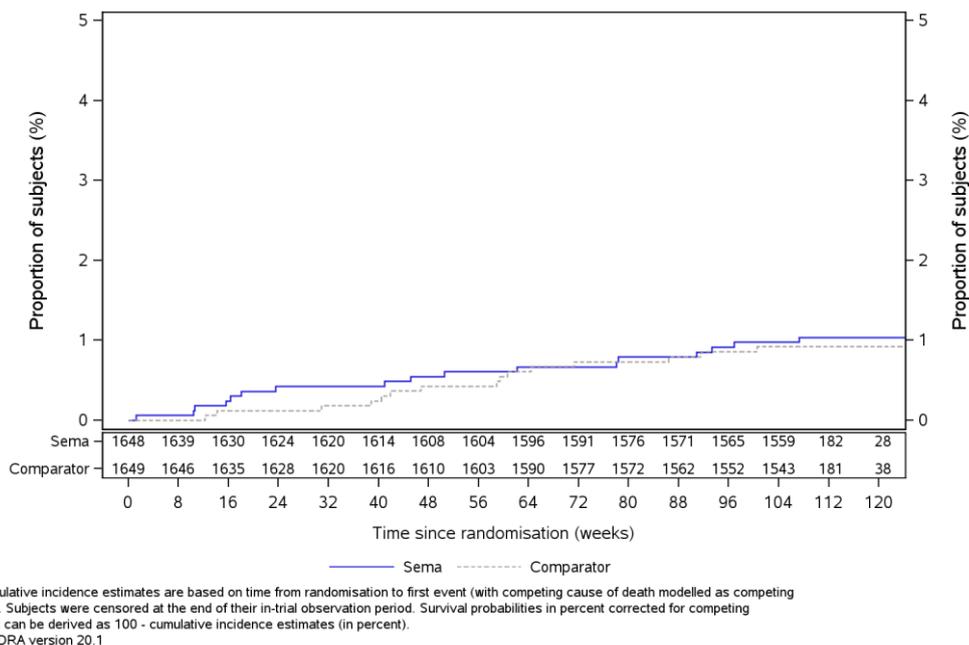


Abbildung 4-137: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Hypoglykämie (SUE) für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Hypoglykämie (SUE)“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-137). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatische Hypoglykämien (PG < 56 mg/dL)

Tabelle 4-108: Ergebnisse für „Symptomatische Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Symptomatische Hypoglykämien				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.648	382 (23,2)	1,11 [0,96; 1,28]	0,1692
Placebo	1.649	355 (21,5)		

1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer *Time-to-event* Analyse berechnet. Es wurde ein Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid s.c. / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde.
2: p-Wert mit Hilfe des Wald-Tests berechnet.

Post-hoc-Analyse

SUSTAIN 6

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 382 Patienten (23,2 %) unter Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung und bei 355 Patienten (21,5 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC mindestens eine symptomatische Hypoglykämie aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 1,11 [0,96; 1,28]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,1692$).

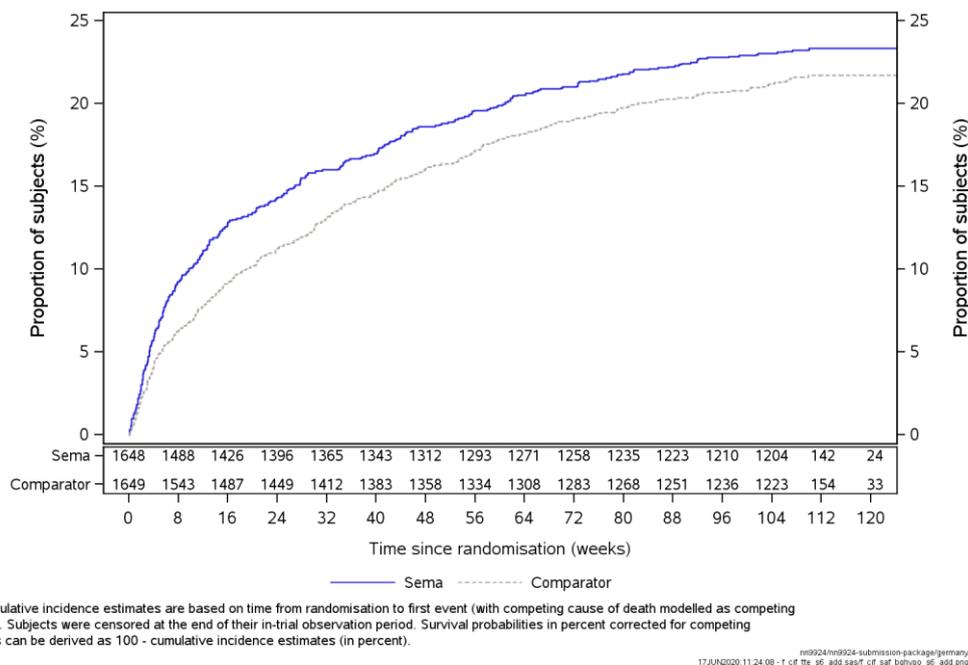
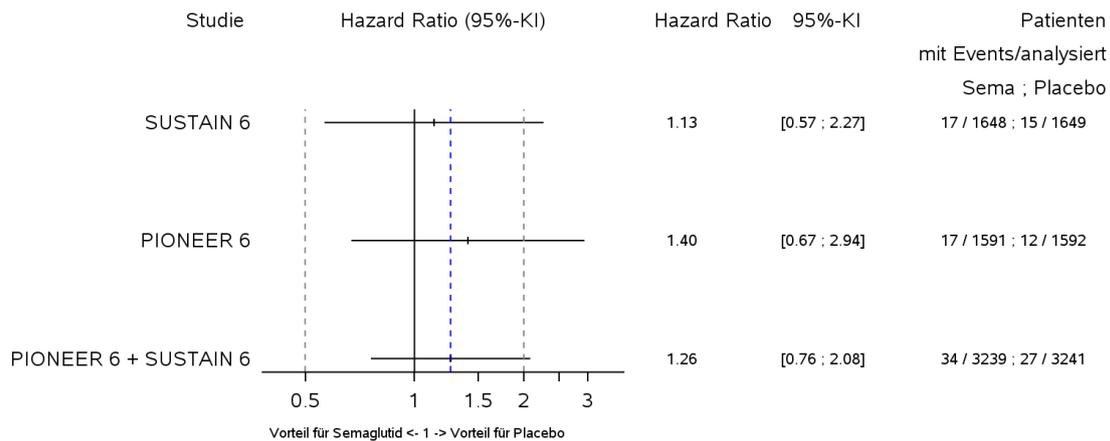


Abbildung 4-138: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten symptomatischen Hypoglykämie für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten symptomatischen Hypoglykämie“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-138). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Meta-Analyse



Heterogenität: I-quadrat = 0.0% , p = 0.6868
 Test auf Gesamteffekt: p = 0.3748

Abbildung 4-139: Forest-Plot der Meta-Analyse für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Hypoglykämie (SUE) für Semaglutid vs. Placebo (FAS, in-trial).

Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten Hypoglykämie (SUE)“ aus Meta-Analyse

Hypoglykämien (SUE)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
(Meta-Analyse, FAS, in-trial)				
Semaglutid	3.239	34 (1,0)	1,26 [0,76; 2,08]	0,3748
Placebo	3.241	27 (0,8)		
1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit (SUSTAIN 6 / PIONEER 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis. Post-hoc Analyse				

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hypoglykämie (SUE)“ zeigt, dass die Behandlungseffekte gleichgerichtet sind (Abbildung 4-139). Der Heterogenitätsparameter bestätigt die homogene Datenlage. Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 34 Patienten (1,0 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 27 Patienten (0,8 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC mindestens eine schwere Hypoglykämie aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 1,26 [0,76; 2,08]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,3748$).

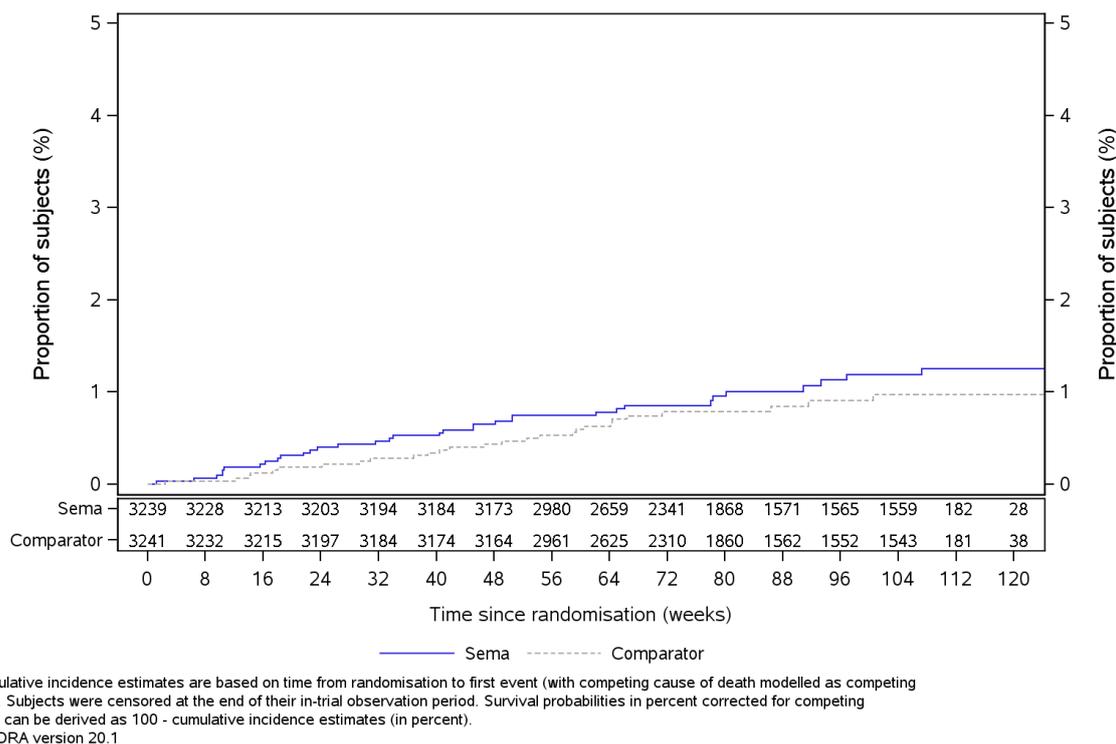


Abbildung 4-140: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Hypoglykämie (SUE) für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten als SUE gewerteten Hypoglykämie“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-140). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Ergebnisse der Meta-Analyse beider Studien werden daher ebenfalls als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.2.2.3 Pankreatitis (MedDRA-Suche)

Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Pankreatitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Pankreatitis				
Behandlung	N	n (%)	HR ^{1,2} [95 %-KI]	p-Wert ³
PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid oral	1.591	1 (0,1)	0,33 [0,03; 3,17]	0,3364
Placebo	1.592	3 (0,2)		
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.648	4 (0,2)	0,50 [0,15; 1,66]	0,2560
Placebo	1.649	8 (0,5)		
1: PIONEER 6: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: SUSTAIN 6: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid s.c. / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 3: p-Wert mit Hilfe des Wald-Tests berechnet. <i>Post-hoc</i> -Analyse.				

PIONEER 6

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 1 Patienten (0,1 %) unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung und bei 3 Patienten (0,2 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC eine Pankreatitis aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,33 [0,03; 3,17]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,3364$).

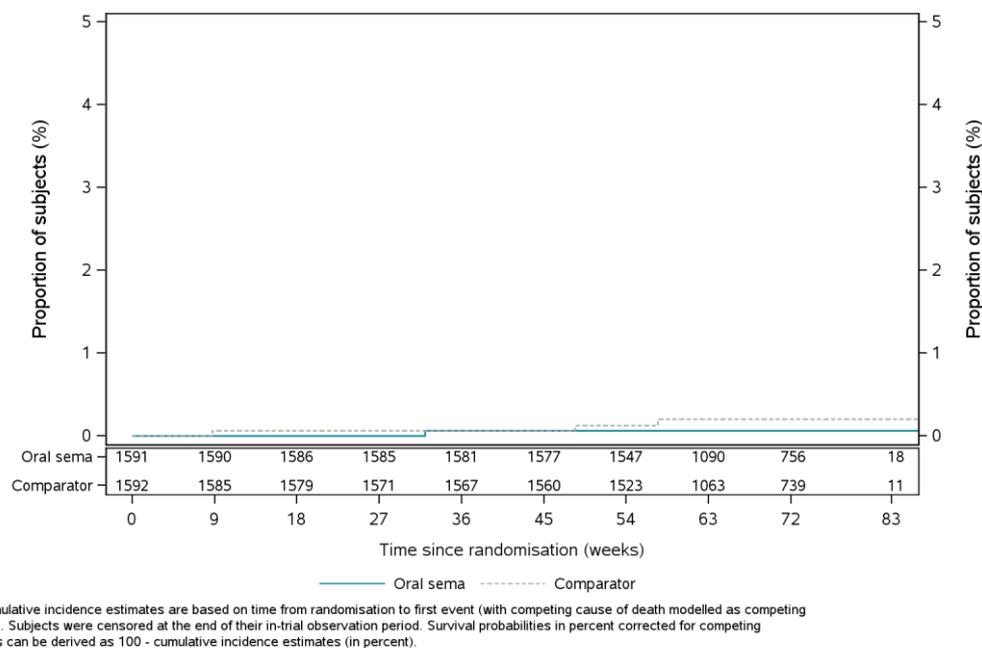


Abbildung 4-141: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Pankreatitis für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, *in-trial*).

Für den Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten Pankreatitis“ zeigt der Plot der kumulativen Inzidenz keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 4-141).

SUSTAIN 6

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 4 Patienten (0,2 %) unter Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung und bei 8 Patienten (0,5 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC eine Pankreatitis aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,50 [0,15; 1,66]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,2560$).

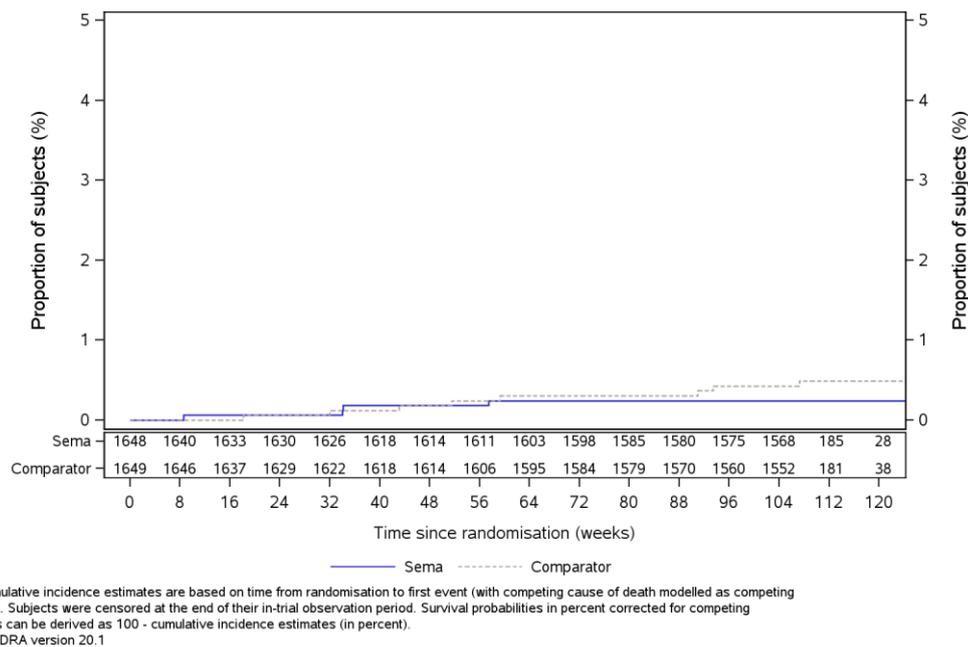
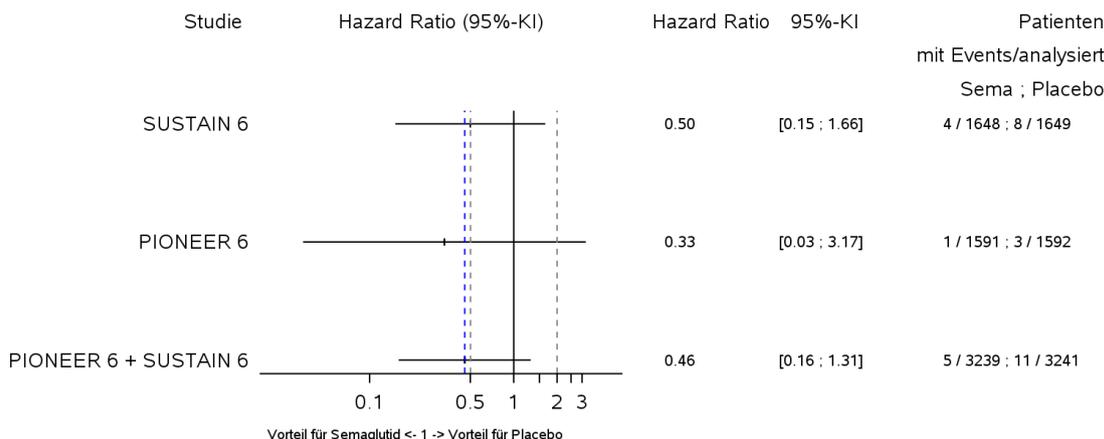


Abbildung 4-142: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Pankreatitis für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

Für den Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten Pankreatitis“ zeigt der Plot der kumulativen Inzidenz keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 4-142).

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



Heterogenität: I-quadrat = 0.0% , p = 0.7455
 Test auf Gesamteffekt: p = 0.1453

Abbildung 4-143: Forest-Plot der Meta-Analyse für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Pankreatitis für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*).

Tabelle 4-111: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Pankreatitis“ aus Meta-Analyse

Pankreatitis				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
(Meta-Analyse, FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid	3.239	5 (0,2)	0,46 [0,16; 1,31]	0,1453
Placebo	3.241	11 (0,3)		
1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit (SUSTAIN 6 / PIONEER 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis Post-hoc Analyse.				

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt Pankreatitis zeigt, dass die Behandlungseffekte gleichgerichtet sind (Abbildung 4-143). Der Heterogenitätsparameter bestätigt die homogene Datenlage. Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 5 Patienten (0,2 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 11 Patienten (0,3 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC eine Pankreatitis aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,46 [0,16; 1,31]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,1453$).

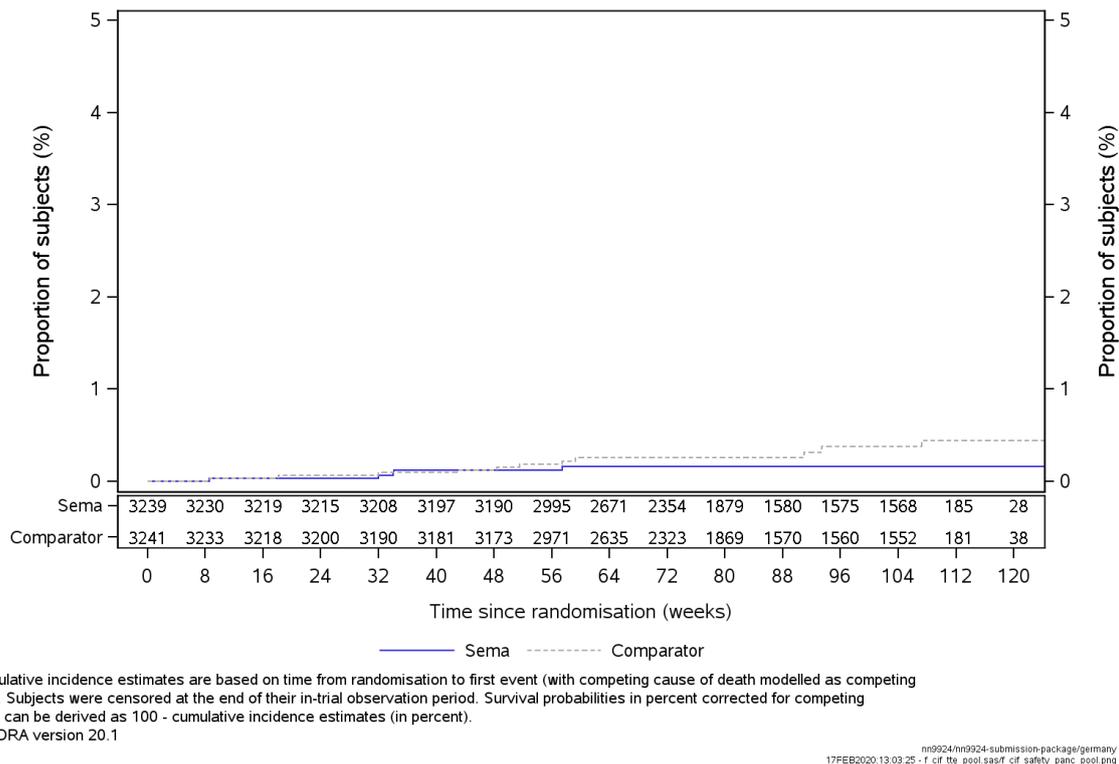


Abbildung 4-144: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Pankreatitis für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*).

Für den Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten Pankreatitis“ zeigt der Plot der kumulativen Inzidenz keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 4-144).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Ergebnisse der Meta-Analyse beider Studien werden daher ebenfalls als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

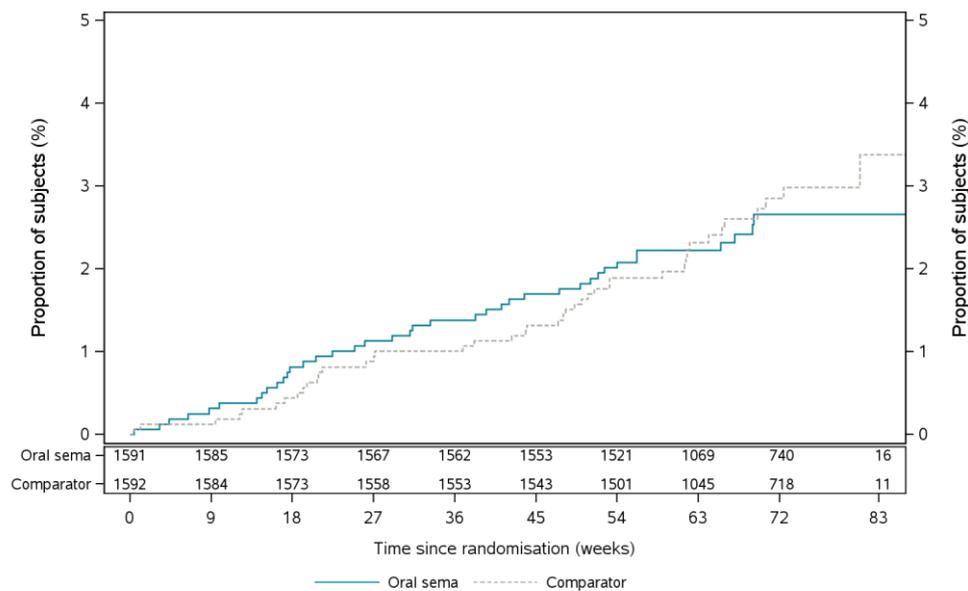
4.3.1.3.1.2.2.4 Neoplasien (MedDRA-Suche)

Tabelle 4-112: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Neoplasien (MedDRA-Suche)				
Behandlung	N	n (%)	HR^{1,2} [95 %-KI]	p-Wert³
PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid oral	1.591	39 (2,5)	0,92 [0,60; 1,43]	0,7141
Placebo	1.592	42 (2,6)		
SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.648	64 (3,9)	0,87 [0,62; 1,22]	0,4199
Placebo	1.649	73 (4,4)		
1: PIONEER 6: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: SUSTAIN 6: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid s.c. / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 3: p-Wert mit Hilfe des Wald-Tests berechnet. <i>Post-hoc</i> -Analyse.				

PIONEER 6

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 39 Patienten (2,5 %) unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung und bei 42 Patienten (2,6 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC eine Neoplasie aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,92 [0,60; 1,43]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,7141$).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

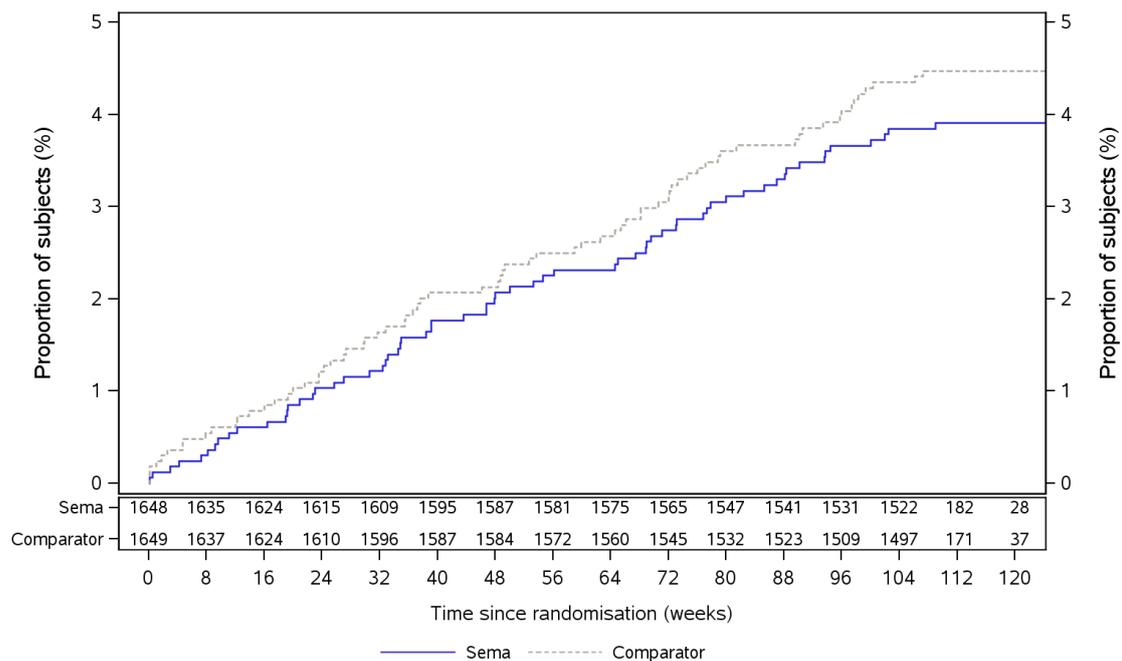
m9024/m9024-submission-package/germany
08NOV2019:12:34:46 - r_of_the_p6_sasr_of_safety_of_med8a_p6.pdf

Abbildung 4-145: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten Neoplasie“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-145). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

SUSTAIN 6

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 64 Patienten (3,9 %) unter Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung und bei 73 Patienten (4,4 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC eine Neoplasie aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,87 [0,62; 1,22]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,4199$).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).
MedDRA version 20.1

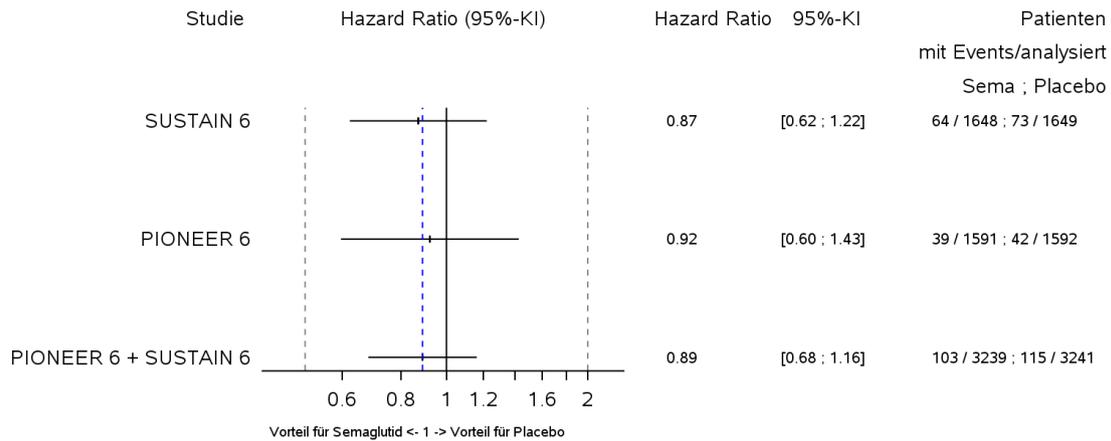
nn9924/mn9924-submission-package/germany
17FEB2020.13.23.02 - 1_of_the_06_sasif_of_safety_neop_06.png

Abbildung 4-146: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten Neoplasie“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-146). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Meta-Analyse



Heterogenität: I-quadrat = 0.0% , p = 0.8395
 Test auf Gesamteffekt: p = 0.3878

Abbildung 4-147: Forest-Plot der Meta-Analyse für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie (SUE) für Semaglutid vs. Placebo.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Meta-Analyse

Neoplasien (MedDRA-Suche)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
(Meta-Analyse, FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid	3.239	103 (3,2)	0,89 [0,68; 1,16]	0,3878
Placebo	3.241	115 (3,5)		
1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit (SUSTAIN 6 / PIONEER 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis Post-hoc Analyse.				

Die Meta-Analyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 für den Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie“ zeigt, dass die Behandlungseffekte gleichgerichtet sind (Abbildung 4-147). Der Heterogenitätsparameter bestätigt die homogene Datenlage. Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) war bei 103 Patienten (3,2 %) unter Semaglutid + SoC-Behandlung und bei 115 Patienten (3,5 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC eine Neoplasie aufgetreten. Dies entspricht einem HR von 0,89 [0,68; 1,16]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,3878$).

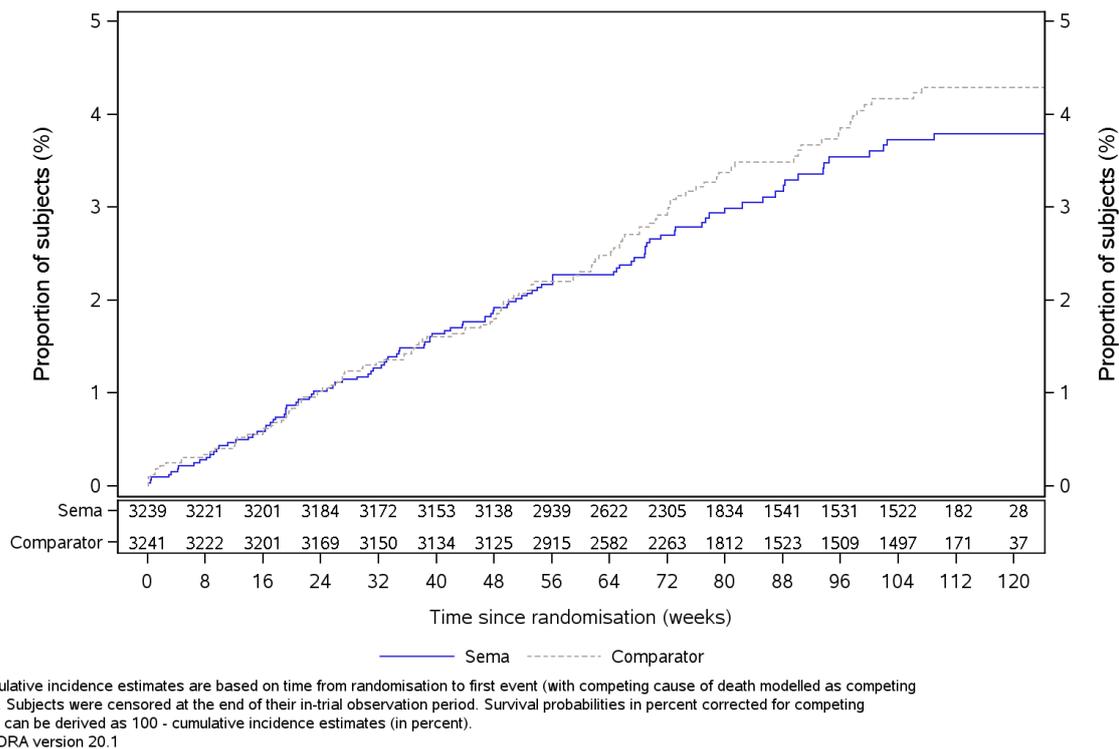


Abbildung 4-148: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie für Semaglutid vs. Placebo (FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten Neoplasie“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-148). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Ergebnisse der Meta-Analyse beider Studien werden daher ebenfalls als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.2.2.5 Akute Nierenschädigung

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

Tabelle 4-114: Ergebnisse für „Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten akuten Nierenschädigung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PIONEER 6)

Akute Nierenschädigung (adjudiziert)				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
(FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid oral	1.591	38 (2,4)	0,99 [0,63; 1,55]	0,9645
Placebo	1.592	38 (2,4)		
1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis <i>Post-hoc</i> -Analyse.				

PIONEER 6

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) trat bei 38 Patienten (2,4 %) unter Semaglutid oral + SoC-Behandlung und bei 38 Patienten (2,4 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC eine akute Nierenschädigung auf. Dies entspricht einem HR von 0,99 [0,63; 1,55]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,9645).

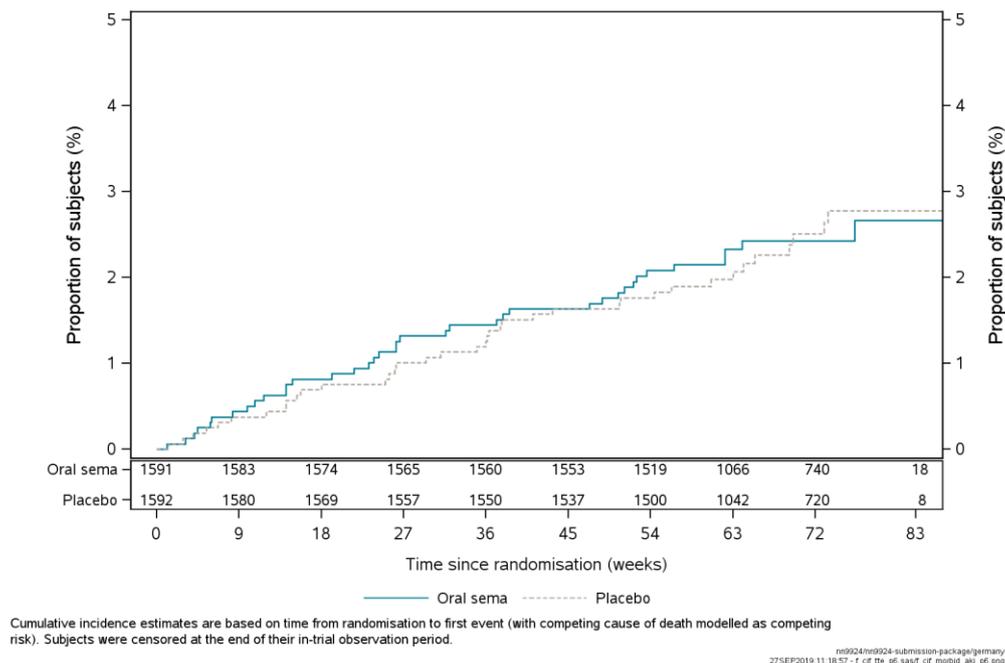


Abbildung 4-149: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten akuten Nierenschädigung für Semaglutid oral vs. Placebo (PIONEER 6, FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten EAC-bestätigten akuten Nierenschädigung“ gehörenden Ereignisse traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-149). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Meta-Analyse

Da die Operationalisierung des Endpunktes „Akute Nierenschädigung“ in der Studie SUSTAIN 6 von der in der Studie PIONEER 6 stark abweicht, wurde auf die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes verzichtet. In der Studie PIONEER 6 wurde der Endpunkt EAC-bestätigt erhoben, während der Endpunkt in der Studie SUSTAIN 6 nur über die Erfassung der unerwünschten Ereignisse nach MedDRA erhoben wurde. Die Meta-Analyse der SUE, die dem PT „Akute Nierenschädigung“ zugeordnet wurden, befindet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1.1. Bei der Auswertung der SUE, die dem PT „Akute Nierenschädigung“ zugeordnet wurden, wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC festgestellt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Ergebnisse der Meta-Analyse beider Studien werden daher ebenfalls als vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.2.2.6 Reaktionen an der Injektionsstelle

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

Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten der ersten „Reaktion an der Injektionsstelle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUSTAIN 6)

Reaktionen an der Injektionsstelle				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert ²
(FAS, <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.648	17 (1,0)	0,81 [0,43; 1,53]	0,5155
Placebo	1.649	21 (1,3)		
1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid s.c. / Placebo) als fester Effekt einbezogen wurde. 2: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test). n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; (%): Anteil der Patienten mit mind. einem Ereignis <i>Post-hoc</i> -Analyse.				

SUSTAIN 6

Im Zeitraum von der Randomisierungs-Visite bis Ende der Behandlung (EoT) trat bei 17 Patienten (1,0 %) unter Semaglutid s.c. + SoC-Behandlung und bei 21 Patienten (1,3 %) unter Behandlung mit Placebo + SoC eine Reaktion an der Injektionsstelle auf. Dies entspricht einem HR von 0,81 [0,43; 1,53] Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,5155$).

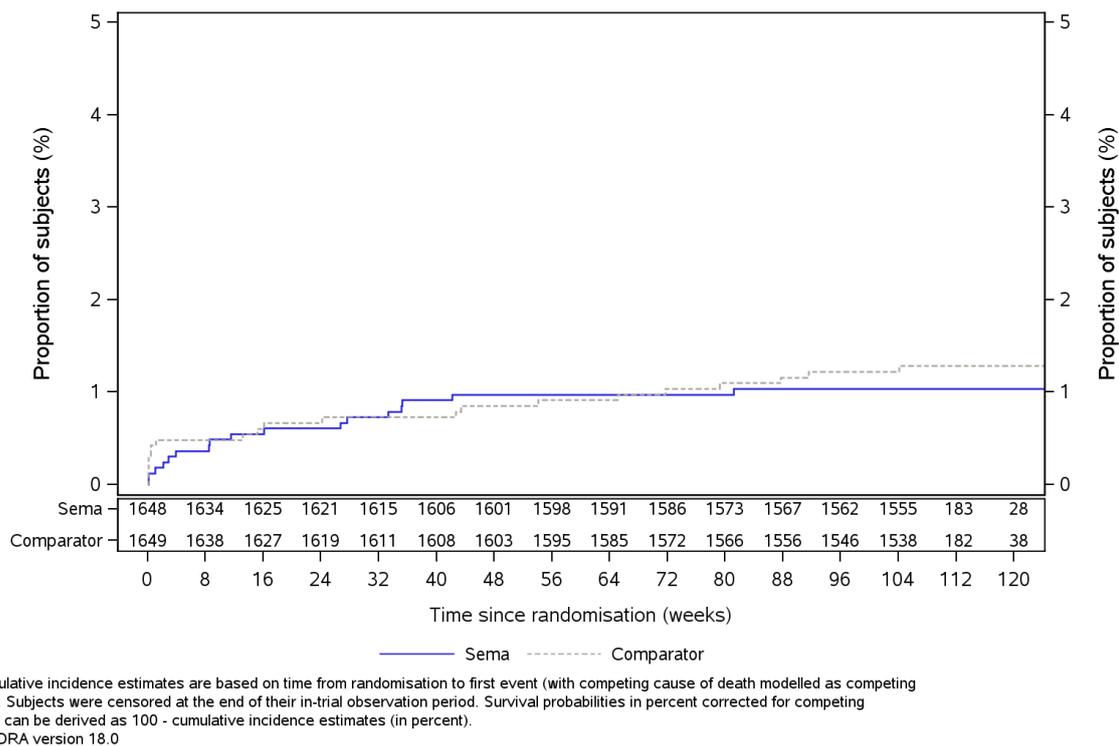


Abbildung 4-150: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Reaktion an der Injektionsstelle für Semaglutid s.c. vs. Placebo (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*).

Die zum Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten Reaktion an der Injektionsstelle“ traten gleichverteilt über den Zeitraum der Studie auf (siehe Abbildung 4-150). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Meta-Analyse

Der Endpunkt „Reaktionen an der Injektionsstelle“ wurde in der Studie PIONEER 6 aufgrund der oralen Applikation von Rybelsus® nicht erhoben. Daher wurde auf die meta-analytische Zusammenfassung des Endpunktes verzichtet.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – PIONEER 6

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²¹

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.
- 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.

¹⁶ unbesetzt

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.

Im Dossier werden alle *a priori* definierten Subgruppenanalysen dargestellt. Laut statistischem Analyseplan waren Subgruppenanalysen nur für den primären Endpunkt „MACE“ *a priori* definiert (Tabelle 4-116, schwarzer Punkt). Zusätzlich werden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach den Kriterien Alter, Geschlecht, Region und Krankheits-schwere sowie nach den Stratifizierungsfaktoren der Studie 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 %)
- Krankheitsschwere 2 (Baseline HbA_{1c}-Wert ≤ 8,5 / > 8,5 %)
- Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt)
- Region 2 (OECD/ nicht OECD)

Ergänzend werden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach den folgenden Merkmalen abgebildet:

- Kardiovaskuläre Erkrankung beim Screening (manifest / Risikofaktoren)
- Abstammung 1 (kaukasisch/ nicht kaukasisch)
- Insulin-Therapie bei Baseline (Kein Insulin / Basalinsulin / Mischinsulin, Bolusinsulin oder Kombination mehrerer Insuline)

Die Trennpunkte für die Merkmale Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere 2 und kardiovaskuläre Erkrankung bei Screening waren *a priori* im Studienprotokoll festgelegt und wurden für das Dossier unverändert übernommen. Zur Rationale für die Trennpunkte der übrigen, *post hoc* für das Dossier definierten Subgruppenanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.5.

Für den primären Endpunkt „MACE“ waren im Studienprotokoll weitere Subgruppenanalysen *a priori* geplant. Diese Analysen nach den folgenden Merkmalen werden für den Endpunkt „MACE“ ebenfalls dargestellt:

- Region 3 (Nordamerika / Rest der Welt)
- BMI ($\leq 30 \text{ kg/m}^2$ / $> 30 \text{ kg/m}^2$)
- Abstammung 2 (kaukasisch / schwarz oder afroamerikanisch / asiatisch / „andere“)
- Myokardinfarkt oder Schlaganfall vor Randomisierung (ja / nein)
- Nierenfunktion ($\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ / $\geq 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$)

Eine Matrix aller *a priori* und *post hoc* analysierten Subgruppen ist als Übersicht in Tabelle 4-116 dargestellt.

Tabelle 4-116 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte der Studie PIONEER 6

PIONEER 6														
Endpunkt	Demographie					Region			Krankheitsschwere					
	Alter ($< 65 / \geq 65$ Jahre)	Geschlecht (m / w)	BMI ($\leq 30 \text{ kg/m}^2 / > 30 \text{ kg/m}^2$)	Abstammung 1 (kaukasisch / nicht kaukasisch)	Abstammung 2 (kaukasisch / schwarz oder afro-amerikanisch / asiatisch / andere)	Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt)	Region 2 (OECD / nicht OECD)	Region 3 (Nordamerika / Rest der Welt)	Krankheitsschwere 1 (HbA _{1c} ($\leq 7,5 / > 7,5$ %))	Krankheitsschwere 2 (HbA _{1c} ($\leq 8,5 / > 8,5$ %))	Baseline CV-Erkrankung ¹ (klinisch / subklinisch)	Myokardinfarkt oder Schlaganfall vor Randomisierung (ja/nein)	Baseline GFR ($< 60 / \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \text{ per MDRD}$)	Insulin-Therapie bei Baseline ³ (kein Insulin / Basalinsulin / Misch-, Bolus- oder Kombination mehrere Insuline)
Mortalität														
Gesamtmortalität ²	○	○	-	○	-	○	○	-	○	-	○	-	-	○
Kardiovaskulärer Tod ²	○	○	-	○	-	○	○	-	○	-	○	-	-	○
Morbidität														
MACE² (primärer Endpunkt)	●	●	●	○	●	○	○	●	○	●	●	●	●	○
Nicht tödlicher Schlaganfall ²	○	○	-	○	-	○	○	-	○	-	○	-	-	○
Nicht tödlicher Myokardinfarkt ²	○	○	-	○	-	○	○	-	○	-	○	-	-	○
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris ²	○	○	-	○	-	○	○	-	○	○	○	-	-	○

PIONEER 6														
Endpunkt	Demographie					Region			Krankheitsschwere					
	Alter ($< 65 / \geq 65$ Jahre)	Geschlecht (m / w)	BMI ($\leq 30 \text{ kg/m}^2 / > 30 \text{ kg/m}^2$)	Abstammung 1 (kaukasisch / nicht kaukasisch)	Abstammung 2 (kaukasisch / schwarz oder afro-amerikanisch / asiatisch / andere)	Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt)	Region 2 (OECD / nicht OECD)	Region 3 (Nordamerika / Rest der Welt)	Krankheitsschwere 1 (HbA _{1c} ($\leq 7,5 / > 7,5$ %))	Krankheitsschwere 2 (HbA _{1c} ($\leq 8,5 / > 8,5$ %))	Baseline CV-Erkrankung ¹ (klinisch / subklinisch)	Myokardinfarkt oder Schlaganfall vor Randomisierung (ja/nein)	Baseline GFR ($< 60 / \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \text{ per MDRD}$)	Insulin-Therapie bei Baseline ³ (kein Insulin / Basalinsulin / Misch-, Bolus- oder Kombination mehrere Insuline)
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ²	○	○	-	○	-	○	○	-	○	○	○	-	-	○
Akute Nierenschädigung ²	○	○	-	○	-	○	○	-	○	○	○	-	-	○
Transitorische ischämische Attacke ²	○	○	-	○	-	○	○	-	○	○	○	-	-	○
Änderung des HbA _{1c} -Wertes bis EoT	○	○	-	○	-	○	○	-	○	○	○	-	-	○
Änderung des Körpergewichts bis Woche EoT	○	○	-	○	-	○	○	-	○	○	○	-	-	○
Sicherheit														
Gesamtraten (SUE; Abbruch aufgrund von UE)	○	○	-	○	-	○	○	-	○	○	○	-	-	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PIONEER 6														
Endpunkt	Demographie					Region			Krankheitsschwere					
	Alter ($< 65 / \geq 65$ Jahre)	Geschlecht (m / w)	BMI ($\leq 30 \text{ kg/m}^2 / > 30 \text{ kg/m}^2$)	Abstammung 1 (kaukasisch / nicht kaukasisch)	Abstammung 2 (kaukasisch / schwarz oder afro-amerikanisch / asiatisch / andere)	Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt)	Region 2 (OECD / nicht OECD)	Region 3 (Nordamerika / Rest der Welt)	Krankheitsschwere 1 (HbA _{1c} ($\leq 7,5 / > 7,5$ %))	Krankheitsschwere 2 (HbA _{1c} ($\leq 8,5 / > 8,5$ %))	Baseline CV-Erkrankung ¹ (klinisch / subklinisch)	Myokardinfarkt oder Schlaganfall vor Randomisierung (ja/nein)	Baseline GFR ($< 60 / \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \text{ per MDRD}$)	Insulin-Therapie bei Baseline ³ (kein Insulin / Basalinsulin / Misch-, Bolus- oder Kombination mehrere Insuline)
UE speziellen Interesses (UESI)	○	○	-	○	-	○	○	-	○	○	○	-	-	○
1: Stratifizierungsfaktor; 2: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein unabhängiges Adjudizierungs-Komitee ●: <i>A priori</i> geplante Subgruppenanalyse; ○: <i>Post hoc</i> für das Nutzendossier durchgeführte Subgruppenanalyse; -: nicht durchgeführt (trifft auf Subgruppenanalysen zu, die nur für den primären Endpunkt <i>a priori</i> geplant waren)														

Stellen Sie anschließend in 4.3.1.3.2.2 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 Metaanalyse über verschiedene Studien hinweg gibt der G-BA Subgruppenanalysen für die einzelnen Studien vor. Grenzwerte für den Interaktions-p-Wert sind laut IQWiG-Methodenpapier 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...“ [12].

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

Gemäß IQWiG-Methodenpapier 5.0, 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 [12].

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 4.3.1.3.2.2 aufgeführten Ergebnissen handelt es sich um insgesamt bis zu 212 Tests auf Interaktion. 5 % der Tests, d. h. 11 Interaktionstests, sind somit potenziell falsch positiv. 11 der Tests weisen einen p-Wert $< 0,05$ auf, d. h. die Anzahl positiver Interaktionstests liegt damit genau auf der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl falsch positiver Ergebnisse. 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 6 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Tabelle 4-117: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus *a priori* definierten Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „MACE“ (PIONEER 6)

PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	
Primärer Endpunkt: MACE (Hauptanalyse)	
Subgruppe	Interaktions-p-Wert ¹
Alter ² (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)	0,0515
Geschlecht (m / w)	0,2805
BMI ^{2,4} (≤ 30 kg/m ² / > 30 kg/m ²)	0,2011
Abstammung (kaukasisch / schwarz oder afroamerikanisch / asiatisch / „andere“)	0,1409
Abstammung (kaukasisch / nicht-kaukasisch) ³	0,6521
Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt) ³	0,6950
Region 2 (OECD / Rest der Welt) ³	0,3934
Region 3 (Nordamerika / Rest der Welt)	0,4434
HbA _{1c} ^{2,4} ($\leq 7,5$ % / $> 7,5$ %) ³	0,3498
HbA _{1c} ^{2,4} ($\leq 8,5$ % / $> 8,5$ %)	0,7706
Kardiovaskuläre Erkrankung ² (klinisch / subklinisch)	0,4425
Myokardinfarkt oder Schlaganfall vor Randomisierung ^{2,4} (ja / nein)	0,1625
Nierenfunktion mit GFR ≤ 60 mL/min/1,73 m ² oder > 60 mL/min/1,73 m ² per CKD-EPI ^{2,4}	0,8024
Insulin-Behandlung ² (kein Insulin / Basalinsulin / Insulin (nicht nur Basal)) ³	0,4688
1: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe). 2: Bezogen auf den Baseline-Wert 3: <i>Post-hoc</i> -Analysen, alle anderen <i>a priori</i> 4: Aufgrund fehlender Baseline-Werte konnte nicht alle Patienten den hier aufgeführten Subgruppen zugeordnet werden. Diese wurden aus den jeweiligen Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.	

Für keine der *a priori* für den primären Endpunkt „MACE“ definierten Subgruppenanalysen liegt ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vor.

Tabelle 4-118: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Abstammung pro Endpunkt (PIONEER 6)

PIONEER 6					
(FAS, in-trial)					
Endpunkt	Interaktions-p-Wert¹				
	Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (m / w)	Abstammung 1 (kaukasisch / nicht kaukasisch)	Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt)	Region 2 (OECD / nicht OECD)
Mortalität					
Gesamtmortalität ²	0,0097	0,9624	0,8118	0,6575	0,6745
Kardiovaskulärer Tod ²	0,0078	0,5682	0,3616	0,6514	0,4971
Morbidität					
Nicht tödlicher Schlaganfall ²	0,8089	0,5927	0,4022	0,6281	0,3646
Nicht tödlicher Myokardinfarkt ²	0,9152	0,1144	0,9451	0,6682	0,9294
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris ²	0,3001	0,9901	0,4852	0,6952	0,9397
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ²	0,2430	0,7612	0,5526	0,2069	0,3698
Akute Nierenschädigung ²	0,9253	0,4407	0,8289	0,3443	0,9701
Transitorische ischämische Attacke ²	0,2872	0,8653	0,9998	0,3425	0,9998
Änderung des HbA _{1c} -Wertes bis EoT	0,2357	0,0218	0,0004	0,0112	0,0008
Änderung des Körpergewichts bis EoT	0,0958	0,0005	0,9486	0,3698	0,0089
Sicherheit					
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0,9181	0,2034	0,2983	0,2415	0,2912

PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Interaktions-p-Wert ¹				
	Endpunkt	Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (m / w)	Abstammung 1 (kaukasisch / nicht kaukasisch)	Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne diabetische Folgekomplikationen	0,7975	0,1293	0,5652	0,4279	0,2571
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,3087	0,5176	0,5224	0,7913	0,9731
Diabetische Retinopathien und Komplikationen ³	0,9827	0,8048	0,8748	0,9118	0,7512
Hypoglykämien (SUE)	0,9130	0,4460	0,5368	0,7615	0,4438
Pankreatitis ³	0,9947	0,9998	0,9998	0,9943	0,9998
Neoplasien ³	0,0939	0,8654	0,8661	0,7376	0,8898
<p>1: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).</p> <p>2: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (Event Adjudication Committee, EAC)</p> <p>3: Prä-definierte MedDRA-Suche (nur SUEs)</p> <p><i>Post-hoc</i>-Analyse</p>					

Tabelle 4-119: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere, Kardiovaskulärer Erkrankung zur Baseline und Insulin-Behandlung pro Endpunkt (PIONEER 6)

PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Interaktions-p-Wert ¹			
	Endpunkt	HbA _{1c} ^{2,4} ($\leq 7,5$ % / $> 7,5$ %)	HbA _{1c} ² ($\leq 8,5$ % / $> 8,5$ %)	Insulin-Behandlung ² (kein Insulin / Basalinsulin / Insulin (nicht nur Basal))
Mortalität				
Gesamt mortalität ²	0,9497	0,1051	0,7413	0,7763
Kardiovaskulärer Tod ²	0,1117	0,0855	0,8062	0,1869
Morbidität				
Nicht tödlicher Schlaganfall ²	0,2750	0,0807	0,8441	0,2881
Nicht tödlicher Myokardinfarkt ²	0,5814	0,8077	0,7880	0,9794

PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Interaktions-p-Wert ¹			
	HbA _{1c} ^{2,4} (≤ 7,5 % / > 7,5 %)	HbA _{1c} ² (≤ 8,5 % / > 8,5 %)	Insulin- Behandlung ² (kein Insulin / Basalinsulin / Insulin (nicht nur Basal))	Kardiovaskuläre Erkrankung zu Baseline (klinisch / subklinisch)
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris ²	0,8789	0,6221	0,9909	0,8955
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ²	0,9554	0,7615	0,9343	0,9869
Akute Nierenschädigung ²	0,4260	0,3552	0,5674	0,9812
Transitorische ischämische Attacke ²	0,9894	0,8820	0,8872	0,6353
Änderung des HbA _{1c} - Wertes bis EoT	< 0,0001	0,0004	0,3111	0,0534
Änderung des Körpergewichts bis Woche EoT	0,3808	0,3331	0,0006	0,7470
Sicherheit				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0,3714	0,8465	0,2298	0,7353
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne diabetische Folgekomplikationen	0,1015	0,4454	0,1380	0,6166
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,5995	0,7058	0,3081	0,2849
Diabetische Retinopathien und Komplikationen ³	0,6750	0,0946	0,3414	0,2909
Hypoglykämien (SUE)	0,5538	0,0748	0,7751	0,7382
Pankreatitis ³	0,9945	0,9998	N.B.	1,0000
Neoplasien ³	0,9259	0,7732	0,2677	0,6070
<p>1: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).</p> <p>2: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (Event Adjudication Committee, EAC)</p> <p>3: Prä-definierte MedDRA-Suche (nur SUEs)</p> <p>4: Aufgrund fehlender Baseline-Werte konnte nicht alle Patienten den hier aufgeführten Subgruppen zugeordnet werden. Diese wurden aus den jeweiligen Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.</p>				

PIONEER 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Interaktions-p-Wert ¹			
	Endpunkt	HbA _{1c} ^{2,4} (≤ 7,5 % / > 7,5 %)	HbA _{1c} ² (≤ 8,5 % / > 8,5 %)	Insulin- Behandlung ² (kein Insulin / Basalinsulin / Insulin (nicht nur Basal))
<i>Post-hoc</i> -Analyse.				

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.

4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalysen für Gesamtmortalität

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter (≥ 65/ < 65) für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ (PIONEER 6)

Gesamtmortalität nach Alter (p-Wert Interaktion ² : 0,0097)				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert ³
< 65 (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid oral	700	4 (0,6)	0,17	0,0011
Placebo	634	21 (3,3)	[0,06; 0,49]	
≥ 65 (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid oral	891	19 (2,1)	0,85	0,5950
Placebo	958	24 (2,5)	[0,47; 1,55]	

1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer *Time-to-event* Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo), die Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als feste Effekte einbezogen wurden.
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).
3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test)

Post-hoc-Analyse.

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Gesamtmortalität“ nach Alter waren die Effektschätzer für die beiden Subgruppen gleichgerichtet. Sowohl für Patienten < 65 Jahre als auch für Patienten ≥ 65 Jahre zeigte sich ein Vorteil zugunsten von Semaglutid oral. Dieser Vorteil unter Semaglutid oral + SoC gegenüber Placebo + SoC war jedoch nur für die Patienten < 65 Jahre statistisch signifikant. Da die Effektschätzer gleichgerichtet waren, wird jedoch nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter ausgegangen.

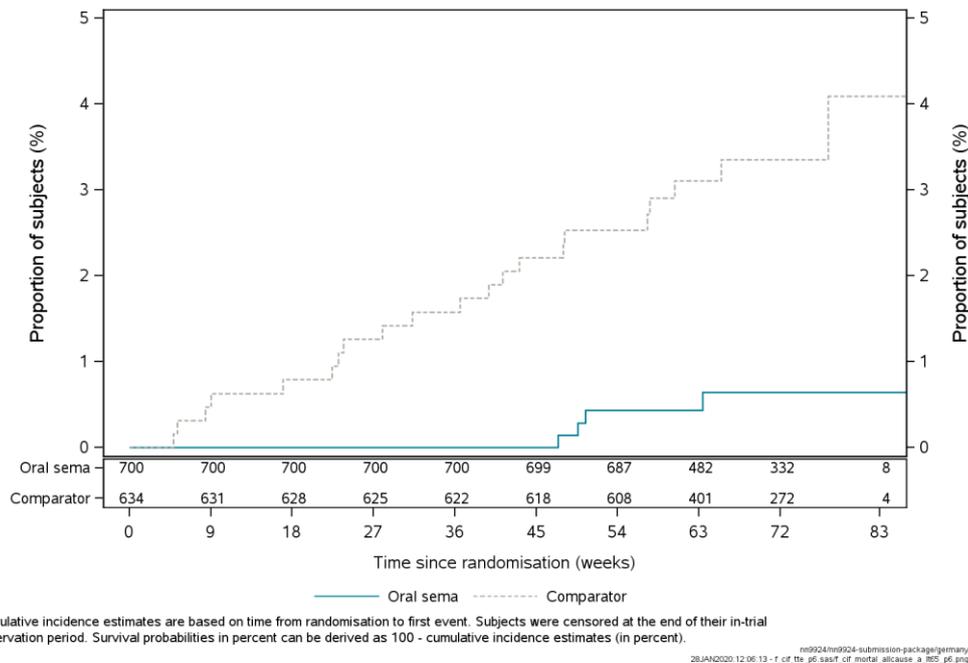


Abbildung 4-151: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes für Semaglutid oral vs. Placebo (< 65 Jahre, PIONEER 6, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich ab Woche 0 für das Eintreten des Todes ein deutlicher Unterschied für die Subgruppe < 65 Jahre zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid oral + SoC und Placebo + SoC zugunsten von Semaglutid oral + SoC (siehe Abbildung 4-151).

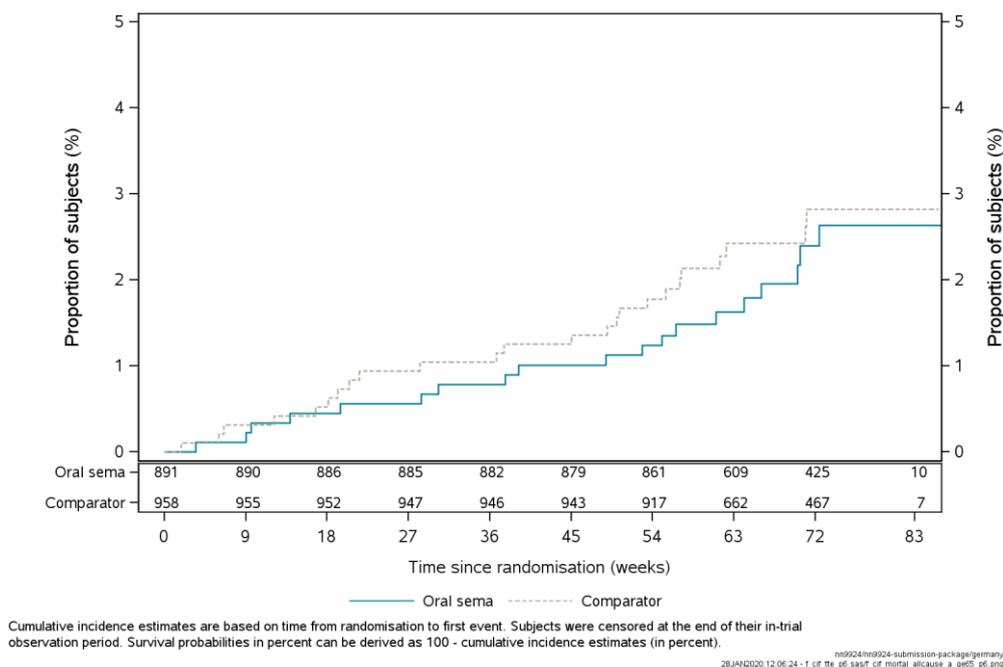


Abbildung 4-152: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zu Eintritt des Todes für Semaglutid oral vs. Placebo (≥ 65 Jahre, PIONEER 6, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich für das Eintreten des Todes kein Unterschied für die Subgruppe ≥ 65 Jahre zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid oral + SoC und Placebo + SoC (siehe Abbildung 4-152).

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für kardiovaskulärer Tod

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter (≥ 65 / < 65) für den Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ (PIONEER 6)

Kardiovaskulärer Tod nach Alter (p-Wert Interaktion²: 0,0078)				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio¹ [95 %-KI]	p-Wert³
< 65 (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid oral	700	3 (0,4)	0,15	0,0022
Placebo	634	18 (2,8)	[0,04; 0,50]	
≥ 65 (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid oral	891	12 (1,3)	1,07	0,8635
Placebo	958	12 (1,3)	[0,48; 2,39]	

1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer *Time-to-event* Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo), Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als feste Effekte einbezogen wurden.
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).
3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test)

Post-hoc-Analyse.

Bei der Subgruppenanalyse des Endpunkts „Kardiovaskulärer Tod“ zeigte sich für Patienten < 65 Jahre ein signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid oral, während für Patienten ≥ 65 Jahre kein Unterschied festzustellen ist. Der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Semaglutid oral bei Patienten < 65 Jahre beruht auf insgesamt 21 kardiovaskulären Todesfällen (3 unter Semaglutid oral und 18 unter Placebo). Insgesamt ist fraglich, ob von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter ausgegangen werden kann.

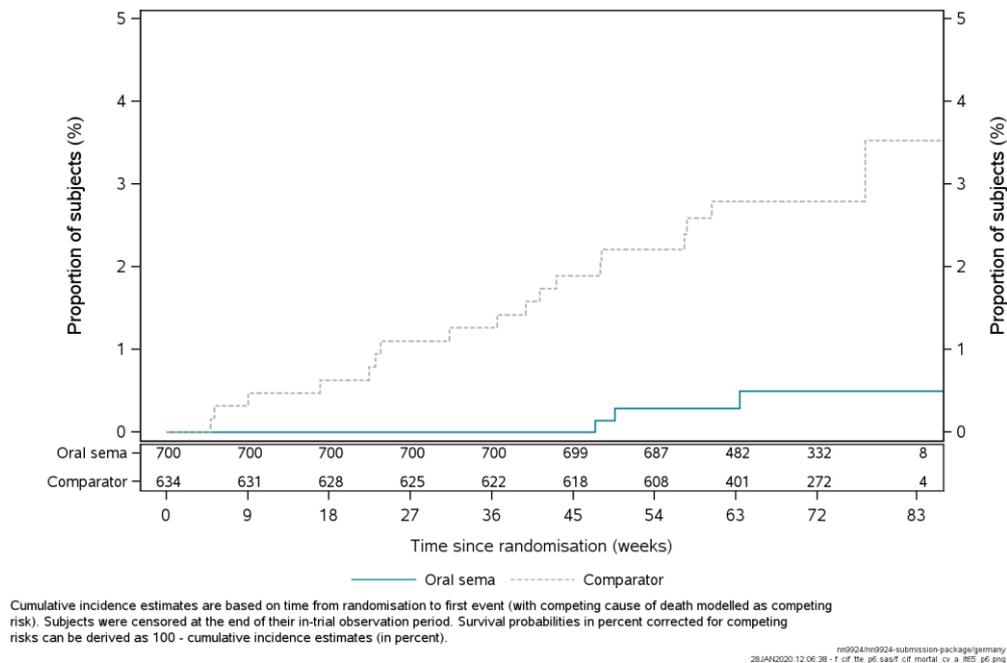


Abbildung 4-153: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt des kardiovaskulären Todes für Semaglutid oral vs. Placebo (< 65 Jahre, PIONEER 6, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich ab Woche 0 für das Eintreten des kardiovaskulären Todes ein deutlicher Unterschied für die Subgruppe < 65 Jahre zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid oral + SoC und Placebo + SoC zugunsten von Semaglutid oral + SoC (siehe Abbildung 4-153).

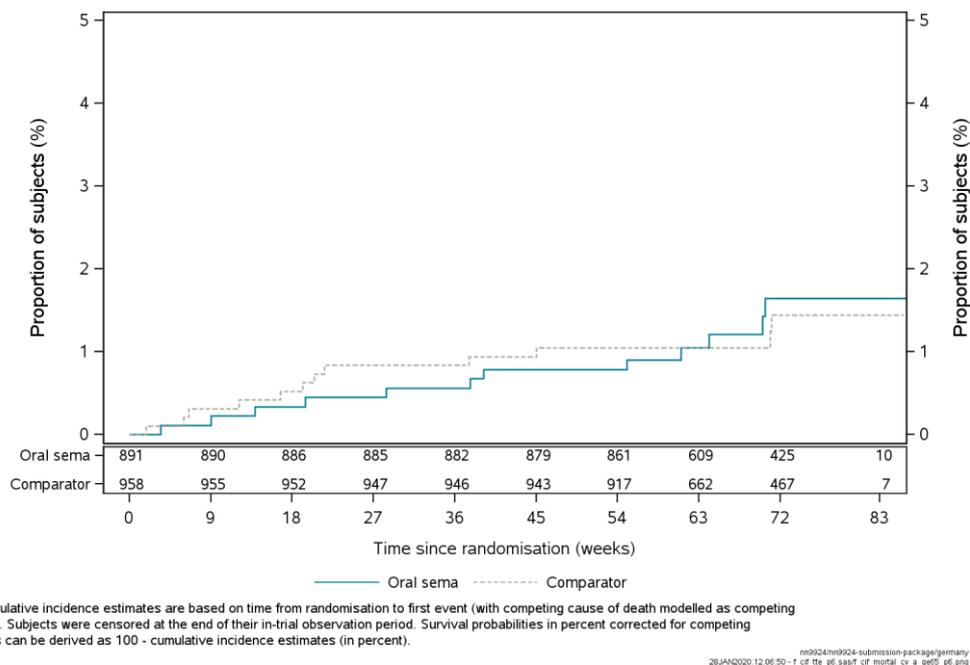


Abbildung 4-154: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zu Eintritt des kardiovaskulären Todes für Semaglutid oral vs. Placebo (≥ 65 Jahre, PIONEER 6, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich für das Eintreten des kardiovaskulären Todes kein Unterschied für die Subgruppe ≥ 65 Jahre zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid oral + SoC und Placebo + SoC (siehe Abbildung 4-154).

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalysen für Änderung des HbA_{1c}-Wertes

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (PIONEER 6)

Änderung des HbA _{1c} -Wertes in % (p-Wert Interaktion ² : 0,0218)							
Behandlung	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
Weiblich (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	505	8,28 (1,6)	484	7,17 (1,3)	-1,04 (0,0)	-0,79 [-0,93; -0,66]	-0,56 [-0,69; -0,43]
Placebo	493	8,38 (1,8)	493	7,98 (1,4)	-0,25 (0,0)	< 0,0001	
Männlich (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	1.076	8,10 (1,5)	1.013	7,16 (1,2)	-0,99 (0,0)	-0,60 [-0,70; -0,51]	-0,47 [-0,56; -0,38]
Placebo	1.081	8,06 (1,5)	1.015	7,73 (1,3)	-0,38 (0,0)	< 0,0001	

Änderung des HbA _{1c} -Wertes in % (p-Wert Interaktion ² : 0,0218)							
Behandlung	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo), Subgruppe, Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, und der Stratifizierungsfaktor (kardiovaskuläre Erkrankung zur Baseline) als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert. 2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe). 3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)							

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ nach Geschlecht waren die beiden Effektschätzer gleichgerichtet. Sowohl für weibliche als auch für männliche Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid oral. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ausgegangen.

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Abstammung 1 für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (PIONEER 6)

Änderung des HbA _{1c} -Wertes in % (p-Wert Interaktion ² : 0,0004)							
Behandlung	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
Kaukasisch (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	1.142	8,04 (1,5)	1.086	7,16 (1,2)	-0,95 (0,0)	-0,58 [-0,67; -0,49]	-0,46 [-0,55; -0,38]
Placebo	1.140	8,05 (1,6)	1.082	7,73 (1,3)	-0,37 (0,0)	<0,0001	
Nicht-kaucasisch (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	439	8,48 (1,7)	411	7,17 (1,3)	-1,14 (0,1)	-0,89 [-1,03; -0,74]	-0,59 [-0,73; -0,45]
Placebo	434	8,46 (1,8)	404	8,03 (1,5)	-0,26 (0,1)	<0,0001	
1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo), Subgruppe, Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, und der Stratifizierungsfaktor (kardiovaskuläre Erkrankung zur Baseline) als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert. 2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe). 3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)							

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ nach Abstammung waren die beiden Effektschätzer gleichgerichtet. Sowohl für kaukasische als auch für nicht-kaucasische Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid oral. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Abstammung ausgegangen.

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 1 für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}“ (PIONEER 6)

Änderung des HbA _{1c} -Wertes in % (p-Wert Interaktion ² : 0,0112)							
	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
Behandlung	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
West Europa (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	290	7,82 (1,3)	275	7,15 (1,1)	-0,86 (0,1)	-0,45 [-0,63; -0,28]	-0,57 [-0,75; -0,40]
Placebo	266	7,66 (1,2)	259	7,54 (1,0)	-0,41 (0,1)	< 0,0001	
Rest der Welt (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	1.291	8,24 (1,6)	1.222	7,16 (1,3)	-1,04 (0,0)	-0,71 [-0,79; -0,63]	-0,50 [-0,58; -0,42]
Placebo	1.308	8,26 (1,7)	1.227	7,87 (1,4)	-0,33 (0,0)	< 0,0001	

1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo), Subgruppe, Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, und der Stratifizierungsfaktor (kardiovaskuläre Erkrankung zur Baseline) als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert.
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).
3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ nach Region 1 waren die beiden Effektschätzer gleichgerichtet. Sowohl für Patienten, die in einem westeuropäischen Studienzentrum behandelt wurden, als auch für Patienten, die außerhalb von Westeuropa behandelt wurden, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid oral. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region 1 ausgegangen.

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 2 für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}“ (PIONEER 6)

Änderung des HbA _{1c} -Wertes in % (p-Wert Interaktion ² : 0,0008)							
	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
Behandlung	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
OECD (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	1.050	8,04 (1,5)	989	7,15 (1,2)	-0,97 (0,0)	-0,57 [-0,66; -0,48]	-0,48 [-0,57; -0,39]
Placebo	1.048	8,03 (1,6)	985	7,70 (1,2)	-0,39 (0,0)	<0,0001	

Änderung des HbA _{1c} -Wertes in % (p-Wert Interaktion ² : 0,0008)							
Behandlung	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
Nicht-OECD (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	531	8,39 (1,7)	508	7,18 (1,3)	-1,08 (0,0)	-0,84 [-0,97; -0,72]	-0,54 [-0,66; -0,41]
Placebo	526	8,43 (1,7)	501	8,04 (1,5)	-0,23 (0,0)	<0,0001	
<p>1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo), Subgruppe, Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, und der Stratifizierungsfaktor (kardiovaskuläre Erkrankung zur Baseline) als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).</p> <p>3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)</p>							

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ nach Region 2 waren die beiden Effektschätzer gleichgerichtet. Sowohl für Patienten, die in einem OECD-Land behandelt wurden, als auch für Patienten, die in einem Nicht-OECD-Land behandelt wurden, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid oral. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region 2 ausgegangen.

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für HbA_{1c}-Wert zu Baseline ($\leq 7,5$ % / $> 7,5$ %) für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (PIONEER 6)

Änderung des HbA _{1c} -Wertes in % (p-Wert Interaktion ² : <0,0001)							
Behandlung	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
	N ⁴	MW (SD)	N ⁴	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
$\leq 7,5$ % (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	627	6,76 (0,5)	589	6,51 (0,8)	-0,26 (0,0)	-0,48 [-0,60; -0,36]	-0,65 [-0,77; -0,54]
Placebo	649	6,76 (0,6)	608	6,99 (0,9)	0,23 (0,0)	<0,0001	
$> 7,5$ % (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	954	9,08 (1,3)	900	7,58 (1,3)	-1,51 (0,0)	-0,79 [-0,89; -0,70]	-0,52 [-0,62; -0,43]
Placebo	925	9,14 (1,4)	865	8,39 (1,3)	-0,72 (0,0)	<0,0001	
<p>1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo), Subgruppe, Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, und der Stratifizierungsfaktor (kardiovaskuläre Erkrankung zur Baseline) als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).</p> <p>3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)</p> <p>4: Aufgrund fehlender Baseline-Werte konnten nicht alle Patienten den hier aufgeführten Subgruppen zugeordnet werden. Diese wurden aus den jeweiligen Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.</p>							

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ nach HbA_{1c}-Wert bei Baseline ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$) waren die beiden Effektschätzer gleichgerichtet. Sowohl für Patienten, die bei Baseline einen HbA_{1c}-Wert $\leq 7,5\%$ aufwiesen, als auch für Patienten, die bei Baseline einen HbA_{1c}-Wert $> 7,5\%$ aufwiesen, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid oral. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch den HbA_{1c}-Wert zu Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für HbA_{1c}-Wert zu Baseline ($\leq 8,5\%$ / $> 8,5\%$) für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (PIONEER 6)

Änderung des HbA _{1c} -Wertes in % (p-Wert Interaktion ² : 0,0004)							
	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
Behandlung	N ⁴	MW (SD)	N ⁴	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
$\leq 8,5\%$ (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	1.068	7,29 (0,8)	1.005	6,78 (0,9)	-0,50 (0,0)	-0,57 [-0,66; -0,48]	-0,68 [-0,77; -0,59]
Placebo	1.057	7,26 (0,8)	994	7,34 (1,0)	0,07 (0,0)	<0,0001	
$> 8,5\%$ (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	513	9,97 (1,2)	484	7,93 (1,4)	-2,04 (0,0)	-0,86 [-0,99; -0,73]	-0,52 [-0,65; -0,39]
Placebo	517	10,00 (1,4)	479	8,79 (1,5)	-1,18 (0,0)	<0,0001	

1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo), Subgruppe, Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, und der Stratifizierungsfaktor (kardiovaskuläre Erkrankung zur Baseline) als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert.
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).
3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)
4: Aufgrund fehlender Baseline-Werte konnten nicht alle Patienten den hier aufgeführten Subgruppen zugeordnet werden. Diese wurden aus den jeweiligen Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ nach HbA_{1c}-Wert bei Baseline ($\leq 8,5\%$ / $> 8,5\%$) waren die beiden Effektschätzer gleichgerichtet. Sowohl für Patienten, die bei Baseline einen HbA_{1c}-Wert $\leq 8,5\%$ aufwiesen, als auch für Patienten, die bei Baseline einen HbA_{1c}-Wert $> 8,5\%$ aufwiesen, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid oral. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch den HbA_{1c}-Wert zu Baseline ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.4 Subgruppenanalysen für Änderung des Körpergewichts

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ (PIONEER 6)

Änderung des Körpergewichts in kg (p-Wert Interaktion ² : 0,0005)							
Behandlung	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
Weiblich (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	507	85,10 (21,0)	489	80,10 (19,9)	-5,23 (0,2)	-4,31 [-4,95; -3,67]	-0,75 [-0,88; -0,62]
Placebo	500	85,55 (20,8)	475	84,62 (20,9)	-0,92 (0,2)	<0,0001	
Männlich (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	1.083	93,77 (21,1)	1.022	89,71 (20,4)	-3,73 (0,2)	-2,94 [-3,38; -2,50]	-0,61 [-0,70; -0,52]
Placebo	1.092	93,20 (20,7)	1.018	92,40 (20,9)	-0,79 (0,2)	<0,0001	

1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo), Subgruppe, Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, und der Stratifizierungsfaktor (kardiovaskuläre Erkrankung zur Baseline) als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert.
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).
3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des Körpergewichts“ nach Geschlecht waren die beiden Effektschätzer gleichgerichtet. Sowohl für weibliche als auch für männliche Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid oral. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ausgegangen.

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 2 für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ (PIONEER 6)

Änderung des Körpergewichts in kg (p-Wert ² Interaktion: 0,0089)							
Behandlung	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
OECD (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	1.056	97,03 (21,0)	1.000	92,04 (20,64)	-4,46 (0,2)	-3,73 [-4,18; -3,28]	-0,68 [-0,77; -0,59]
Placebo	1.059	95,95 (20,6)	987	95,18 (20,8)	-0,73 (0,2)	< 0,0001	

Änderung des Körpergewichts in kg (p-Wert ² Interaktion: 0,0089)							
Behandlung	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
Nicht-OECD (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	534	79,08 (16,9)	511	75,95 (16,3)	-3,74 (0,3)	-2,70 [-3,33; -2,08]	-0,63 [-0,75; -0,50]
Placebo	533	80,56 (18,0)	506	79,68 (18,0)	-1,03 (0,2)	<0,0001	
1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo), Subgruppe, Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, und der Stratifizierungsfaktor (kardiovaskuläre Erkrankung zur Baseline) als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert. 2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe). 3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)							

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des Körpergewichts“ nach Region 2 waren die beiden Effektschätzer gleichgerichtet. Sowohl für Patienten, die in einem OECD-Land behandelt wurden, als auch für Patienten, die in einem Nicht-OECD-Land behandelt wurden, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid oral. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region ausgegangen.

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Insulintherapie zur Baseline (ja/nein) für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ (PIONEER 6)

Änderung des Körpergewichts in kg (p-Wert ² Interaktion: 0,0006)							
Behandlung	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
Keine Insulintherapie (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	623	86,54 (20,0)	593	82,60 (19,5)	-3,96 (0,2)	-2,54 [-3,12; -1,97]	-0,57 [-0,69; -0,46]
Placebo	630	85,65 (19,2)	600	84,19 (18,9)	-1,41 (0,2)	<0,0001	
Nur basale Insulintherapie (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	269	92,15 (20,7)	269	87,48 (19,3)	-4,04 (0,3)	-3,49 [-4,37; -2,60]	-0,67 [-0,85; -0,49]
Placebo	265	92,06 (20,2)	252	91,46 (20,3)	-0,55 (0,3)	<0,0001	
Insulintherapie (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid oral	698	94,54 (22,3)	665	89,84 (21,7)	-4,52 (0,2)	-4,11 [-4,67; -3,56]	-0,72 [-0,83; -0,61]
Placebo	697	94,97 (21,9)	641	94,69 (22,3)	-0,40 (0,2)	<0,0001	

Änderung des Körpergewichts in kg (p-Wert² Interaktion: 0,0006)							
	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL¹		
Behandlung	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert³	Hedges' g [95 %-KI]
<p>1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid oral / Placebo), Subgruppe, Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, und der Stratifizierungsfaktor (kardiovaskuläre Erkrankung zur Baseline) als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).</p> <p>3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)</p>							

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des Körpergewichts“ nach Insulintherapie zu Baseline waren die Effektschätzer gleichgerichtet. Sowohl für insulinerfahrene Patienten als auch für insulinnaive Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid oral. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Insulintherapie zu Baseline ausgegangen.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Die Vorteile zugunsten von Semaglutid sind über alle untersuchten Subgruppen hinweg konsistent.

4.3.1.3.3 Subgruppenanalysen – SUSTAIN 6

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²²

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.
- 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.

¹⁶ unbesetzt

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.

Die Darstellung der Subgruppen erfolgt daher im vorliegenden Dossier entsprechend der Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1.3.1 und der Analyse von SUSTAIN 6 auf Grundlage der gepoolten Semaglutid s.c.- bzw. Placebo-Arme.

Im Dossier werden alle *a priori* definierten Subgruppenanalysen dargestellt. Laut statistischem Analyseplan waren Subgruppenanalysen nur für den primären Endpunkt „MACE“ *a priori* definiert (Tabelle 4-131, schwarzer Punkt). Zusätzlich werden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach den Kriterien Alter, Geschlecht, Region und Krankheits-schwere sowie nach den Stratifizierungsfaktoren der Studie dargestellt.

Demnach wurden folgende Subgruppenanalysen analysiert:

Analysierte Subgruppen

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

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

Zusätzlich werden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach den folgenden Stratifizierungsfaktoren abgebildet:

- CV-Erkrankung zu Baseline (klinisch / subklinisch),
- Schweren Nierenfunktionsstörung mit GFR < 30 mL/min/1,73m² per MDRD zu Baseline (ja / nein),
- Insulintherapie zu Baseline (ja / nein) und
- Semaglutid-Dosis während der Studie (0,5 mg / 1,0 mg).

Für den primären Endpunkt „MACE“ werden alle weiteren *a priori* definierten Subgruppenanalysen dargestellt:

- BMI ($\leq 30 \text{ kg/m}^2$ / $> 30 \text{ kg/m}^2$),
- HbA_{1c}-Wert ($\leq 8,5 \%$ / $> 8,5 \%$),
- Diabetesdauer (≤ 10 Jahre / > 10 Jahre),
- Region (EU (Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Italien, Polen, Spanien, Großbritannien) / USA (Rest der Welt (Algerien, Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, Israel, Malaysia, Mexiko, Russische Föderation, Thailand, Taiwan),
- Abstammung (kaukasisch / schwarz oder afroamerikanisch / asiatisch / „andere“),
- Ethnizität definiert als Hispanisch oder Latino (ja / nein),
- Chronische Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II-III (ja / nein),
- Kardiovaskuläre Erkrankung zu Baseline (klinisch / subklinisch),
- Insulin-Behandlung zu Baseline (kein Insulin / Basalinsulin / Mischinsuline),
- Schwere oder moderate Nierenfunktionsstörung mit $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ per MDRD zu Baseline (ja / nein);
- Schwere Nierenfunktionsstörung mit $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ per CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) (ja / nein) und
- Schwere oder moderate Nierenfunktionsstörung mit $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ per CKD-EPI (ja / nein)

Eine Matrix aller *a priori* und *post-hoc* analysierten Subgruppen ist als Übersicht in Tabelle 4-131 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-131 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte der Studie SUSTAIN 6

SUSTAIN 6														
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere					Behandlungsdosis ¹ (0,5 mg / 1,0 mg)	
	Alter ($< 65 / \geq 65$ Jahre)	Geschlecht (m / w)	BMI ($\leq 30 \text{ kg/m}^2 / > 30 \text{ kg/m}^2$)	Abstammung (kaukasisch/ schwarz oder afro- amerikanisch / asiatisch / andere)	Ethnie (hispanisch oder Latino)	Region 1 (Europa / Rest der Welt)	Region 2 (OECD / nicht OECD)	Baseline HbA _{1c} ($< 8 / \geq 8$ %)	Diabetesdauer (≤ 10 Jahre / > 10 Jahre)	Baseline CV-Erkrankun ¹ (klinisch / subklinisch)	Chronische Herzinsuffizienz NYHA II-III (ja / nein)	Baseline GFR ¹ ($< 30 / \geq 30 \text{ mL/min/}$ $1,73 \text{ m}^2 \text{ per MDRD}$)		Baseline Therapie mit Insulin ¹ (ja /nein)
Mortalität														
Gesamt- mortalität ²	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Kardiovaskulärer Tod ²	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Morbidität														
MACE² (primärer Endpunkt)	●	●	●	●	●	● ³	○	● ⁴	●	●	●	● ⁵	● ⁶	○
Nicht tödlicher Schlaganfall ²	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Nicht tödlicher Myokardinfarkt ²	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris ²	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUSTAIN 6														
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere						
	Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (m / w)	BMI (≤ 30 kg/m ² / > 30 kg/m ²)	Abstammung (kaukasisch/schwarz oder afro-amerikanisch / asiatisch / andere)	Ethnie (hispanisch oder Latino)	Region 1 (Europa / Rest der Welt)	Region 2 (OECD / nicht OECD)	Baseline HbA _{1c} (< 8 / ≥ 8 %)	Diabetesdauer (≤ 10 Jahre / > 10 Jahre)	Baseline CV-Erkrankun ¹ (klinisch / subklinisch)	Chronische Herzinsuffizienz NYHA II-III (ja / nein)	Baseline GFR ¹ (< 30 / ≥ 30 mL/min/1,73 m ² per MDRD)	Baseline Therapie mit Insulin ¹ (ja /nein)	Behandlungsdosis ¹ (0,5 mg / 1,0 mg)
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ²	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Koronare Revascularisierung ²	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Transiente ischämische Attacke ²	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie ²	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie ²	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Änderung des HbA _{1c} bis Woche 104	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Änderung des Körpergewichts bis Woche 104	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUSTAIN 6														
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere						
	Alter ($< 65 / \geq 65$ Jahre)	Geschlecht (m / w)	BMI ($\leq 30 \text{ kg/m}^2 / > 30 \text{ kg/m}^2$)	Abstammung (kaukasisch/ schwarz oder afro- amerikanisch / asiatisch / andere)	Ethnie (hispanisch oder Latino)	Region 1 (Europa / Rest der Welt)	Region 2 (OECD / nicht OECD)	Baseline HbA _{1c} ($< 8 / \geq 8$ %)	Diabetesdauer (≤ 10 Jahre / > 10 Jahre)	Baseline CV-Erkrankun ¹ (klinisch / subklinisch)	Chronische Herzinsuffizienz NYHA II-III (ja / nein)	Baseline GFR ¹ ($< 30 / \geq 30 \text{ mL/min/}$ $1,73 \text{ m}^2 \text{ per MDRD}$)	Baseline Therapie mit Insulin ¹ (ja / nein)	Behandlungsdosis ¹ (0,5 mg / 1,0 mg)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität														
SF-36v2	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
Sicherheit														
Gesamtraten (UE; SUE; Abbruch aufgrund von UE)	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
UE speziellen Interesses (UESI)	○	○	-	-	-	○	○	○	-	○	-	○	○	○
1: Stratifizierungsfaktor; 2: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee 3: Für den primären Endpunkt <i>a priori</i> definiert und ergänzend dargestellt: USA vs. EU vs. Rest der Welt 4: Für den primären Endpunkt <i>a priori</i> definiert und ergänzend dargestellt: $\leq 8,5$ % / $> 8,5$ % 5: Für den primären Endpunkt <i>a priori</i> definiert und ergänzend dargestellt: „Schwere oder moderate Nierenfunktionsstörung mit GFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ per MDRD (ja/nein)“ sowie „Schwere oder moderate Nierenfunktionsstörung mit GFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ per CKD-EPI (ja/nein)“ 6: Für den primären Endpunkt <i>a priori</i> definiert und ergänzend dargestellt: Kein Insulin / Basalinsulin / Prä-Mix Insulin •: <i>A priori</i> geplante Subgruppenanalyse; ○: <i>Post-hoc</i> für das Nutzendossier durchgeführte Subgruppenanalyse; -: nicht durchgeführt (trifft auf Subgruppenanalysen zu, die nur für den primären Endpunkt <i>a priori</i> geplant waren)														

Stellen Sie anschließend in 4.3.1.3.2.2 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 Metaanalyse über verschiedene Studien hinweg gibt der G-BA Subgruppenanalysen für die einzelnen Studien vor. Grenzwerte für den Interaktions-p-Wert sind laut IQWiG-Methodenpapier 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...“ [12].

Gemäß IQWiG-Methodenpapier 5.0, das ausschließlich einen Grenzwert von 0,05 als Beleg für eine Effektmodifikation berücksichtigt, werden im vorliegenden Dossier lediglich die Ergebnisse von Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ dargestellt [12].

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

Bei den unter Abschnitt 4.3.1.3.3 aufgeführten Ergebnissen handelt es sich um insgesamt bis zu 653 Tests auf Interaktion. 5 % der Tests, d. h. 33 Interaktionstests, sind somit potentiell falsch positiv. 34 der Tests weisen einen p-Wert $< 0,05$ auf, d. h. die Anzahl positiver Interaktionstests liegt damit knapp über der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl. Außerdem zeigte sich für keinen der untersuchten potentiellen Einflussfaktoren ein konsistenter Effekt über mehrere Endpunkte hinweg. Damit ist die Aussagekraft der vorliegenden positiven Interaktions-p-Werte insgesamt äußerst gering und darf nicht konfirmatorisch gewertet werden.

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

4.3.1.3.3.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Tabelle 4-132: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus *a priori* definierten Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „MACE“ (SUSTAIN 6)

SUSTAIN 6 (FAS, <i>In trial</i>)	
Primärer Endpunkt: MACE (Hauptanalyse)	
Subgruppe	Interaktions-p-Wert¹
Geschlecht (m / w)	0,4516
Alter ² (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)	0,9489
BMI ² (≤ 30 kg/m ² / > 30 kg/m ²)	0,1597
HbA _{1c} ² (≤ 8,5 % / > 8,5 %)	0,9350
Diabetesdauer ² (≤ 10 Jahre / > 10 Jahre)	0,9894
Region: - EU (Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Italien, Polen, Spanien, Großbritannien) - USA - Rest der Welt (Algerien, Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, Israel, Malaysia, Mexiko, Russische Föderation, Thailand, Taiwan)	0,5768
Abstammung (kaukasisch / schwarz / afroamerikanisch / asiatisch / „andere“)	0,8793
Ethnizität definiert als Hispanic oder Latino (ja / nein)	0,7978
Chronische Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II-III ² (ja / nein)	0,0915
Kardiovaskuläre Erkrankung ² (klinisch / subklinisch)	0,4927
Insulin-Behandlung ² (kein Insulin / Basalinsulin / Prä-Mix-Insulin)	0,1164
Schwere Nierenfunktionsstörung mit GFR < 30 mL/min/1,73 m ² per MDRD ² (ja / nein)	0,9769
Schwere oder moderate Nierenfunktionsstörung mit GFR < 60 mL/min/1,73 m ² per MDRD ² (ja / nein)	0,3679

SUSTAIN 6 (FAS, <i>In trial</i>)	
Primärer Endpunkt: MACE (Hauptanalyse)	
Subgruppe	Interaktions-p-Wert¹
Schwere oder moderate Nierenfunktionsstörung mit GFR < 60 mL/min/1,73 m ² per CKD-EPI ² (ja / nein)	0,924
1: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe). 2: Bezogen auf den Baseline-Wert	

Für keine der *a priori* für den primären Endpunkt „MACE“ für die Analyse der gepoolten Semaglutid-Dosierungen (Hauptanalyse) definierten Subgruppenanalysen liegt ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vor.

Tabelle 4-133: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Krankheitsschwere pro Endpunkt (SUSTAIN 6)

SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Interaktions-p-Wert¹				
	Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (m / w)	Region 1 (West- Europa / Rest der Welt)	Region 2 (OECD / nicht OECD)	Baseline HbA_{1c} (< 8 / ≥ 8 %)
Mortalität					
Gesamtmortalität ²	0,1142	0,2348	0,6257	0,8214	0,9757
Kardiovaskulärer Tod ²	0,1642	0,4644	0,2389	0,8035	0,7570
Morbidität					
Nicht tödlicher Schlaganfall ²	0,2664	0,7431	0,9645	0,9397	0,3446
Nicht tödlicher Myokardinfarkt ²	0,3128	0,3353	0,7270	0,9809	0,9648
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris ²	0,3253	0,3488	0,8358	0,2169	0,9751
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ²	0,0951	0,5501	0,3905	0,0833	0,8842
Koronare Revaskularisierung	0,4171	0,3895	0,9804	0,1250	0,6554
Transiente ischämische Attacke ²	0,9643	0,0264	0,9845	0,9891	0,3013

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Interaktions-p-Wert ¹				
	Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (m / w)	Region 1 (West- Europa / Rest der Welt)	Region 2 (OECD / nicht OECD)	Baseline HbA _{1c} (< 8 / ≥ 8 %)
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie ³	0,6727	0,4182	0,9909	0,0400	0,2200
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie ²	0,9553	0,4616	0,2528	0,9047	0,0829
Änderung des HbA _{1c} bis Woche 104	0,1143	0,3797	0,0446	0,0053	0,0199
Änderung des Körpergewichts bis Woche 104	0,3542	0,1697	0,6804	0,5353	0,1320
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36-PCS	0,1860	0,7414	0,9512	0,9512	0,9242
SF-36-MCS	0,5190	0,3496	0,1206	0,1837	0,4080
SF-36v2 Körperliche Funktionsfähigkeit	0,7845	0,8343	0,1801	0,4230	0,6281
SF-36v2 Körperliche Rollenfunktion	0,1694	0,6812	0,7082	0,9813	0,9895
SF-36v2 – Körperlicher Schmerz	0,3766	0,0757	0,2501	0,2557	0,4907
SF-36v2 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,0938	0,9332	0,6214	0,9031	0,6378
SF-36v2 - Vitalität	0,8664	0,5888	0,2613	0,3131	0,5082
SF-36v2 - Soziale Funktionsfähigkeit	0,3807	0,3074	0,0321	0,1610	0,2205
SF-36v2 Emotionale Rollenfunktion	0,4512	0,9207	0,3440	0,7293	0,7058
SF-36v2 Psychisches Wohlbefinden	0,6434	0,2437	0,2716	0,1505	0,5107
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse (UE)	0,8905	0,1277	0,3461	0,2642	0,8830
UE - mild	0,5610	0,5159	0,1420	0,0314	0,7652
UE - moderate	0,5645	0,8435	0,6654	0,1681	0,1634

SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Interaktions-p-Wert ¹				
	Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (m / w)	Region 1 (West- Europa / Rest der Welt)	Region 2 (OECD / nicht OECD)	Baseline HbA _{1c} (< 8 / ≥ 8 %)
UE - schwer	0,2232	0,1269	0,3846	0,1312	0,4133
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0,3509	0,9536	0,4420	0,6139	0,9276
SUE ohne diabetische Folgekomplikationen	0,2124	0,8406	0,4023	0,7396	0,9341
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,1216	0,2462	0,6468	0,6655	0,5463
Schwere Hypoglykämie	0,0772	0,5853	0,9843	0,7158	0,7749
Nicht schwere sympt., Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)	0,1824	0,0107	0,8637	0,6069	0,3078
Pankreatitis (MedDRA Suche)	0,2451	0,9914	0,9912	0,9997	0,9921
Neoplasien (MedDRA-Suche)	0,0369	0,3528	0,0080	0,2786	0,8838
Reaktionen an der Injektionsstelle	0,6645	0,1169	0,1555	0,7443	0,2377
UE nach SOC					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,3859	0,8576	0,9374	0,4487	0,8567
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,5478	0,0677	0,4777	0,2916	0,1473
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,8963	0,1306	0,0134	0,4042	0,0356
Psychiatrische Erkrankungen	0,2153	0,7477	0,8867	0,7798	0,4393
Erkrankungen der Niere und Harnwege	0,5018	0,1072	0,2830	0,0632	0,2291
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0,9798	0,9449	0,5506	0,7124	0,0755
UE nach PT					
Abdominale Beschwerden	0,5273	0,0328	0,5035	0,0277	0,9294

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Interaktions-p-Wert ¹				
	Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (m / w)	Region 1 (West- Europa / Rest der Welt)	Region 2 (OECD / nicht OECD)	Baseline HbA _{1c} (< 8 / ≥ 8 %)
Schmerzen Oberbauch	0,9946	0,8396	0,7129	0,1418	0,4257
Amylase erhöht	0,1137	0,2137	0,3050	0,5997	0,8219
Arthralgie	0,8771	0,2918	0,7137	0,5284	0,1137
Brustkorbschmerz	0,8050	0,3505	0,2432	0,0248	0,7806
Chronische Nierenerkrankung	0,9724	0,5325	0,5334	0,2131	0,9385
Obstipation	0,4075	0,7206	0,9757	0,2878	0,1963
Appetit vermindert	0,3618	0,5868	0,2479	0,9341	0,6362
Depression	0,2484	0,7348	0,2069	0,5982	0,0452
Diarrhoe	0,6440	0,5524	0,2772	0,0510	0,3612
Dyspepsie	0,6010	0,0515	0,2695	0,9759	0,8416
Ermüdung	0,5117	0,2649	0,5471	0,1988	0,2023
Flatulenz	0,1692	0,9152	0,1499	0,1460	0,3844
Gastritis	0,1487	0,7692	0,1448	0,2055	0,1479
Gastroösophageale Refluxerkrankung	0,9456	0,7791	0,2063	0,2261	0,7680
Hyperglykämie	0,4074	0,2146	0,3990	0,1617	0,4054
Schlaflosigkeit	0,1753	0,5790	0,4306	0,2762	0,4546
Gelenkschwellung	0,5783	0,3590	0,8915	0,9995	0,6964
Mikroalbuminurie	0,1811	0,1113	0,0548	0,7748	0,6257
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	0,6450	0,5755	0,8945	0,9291	0,3164
Myalgie	0,0729	0,3162	0,5940	0,8136	0,1930
Übelkeit	0,0456	0,7618	0,6950	0,9399	0,9950
Ödem peripher	0,8574	0,7703	0,2274	0,9456	0,9531
Periphere Revaskularisierung	0,2195	0,5956	0,8846	0,9809	0,7904
Rhinitis	0,5786	0,2639	0,9880	0,3736	0,0768
Schlafapnoe- Syndrom	0,5011	0,6836	0,8986	0,9886	0,4156
Osteoarthritis der Wirbelsäule	0,7639	0,0674	0,9871	0,4778	0,6451
Erbrechen	0,8067	0,7123	0,4967	0,2159	0,6913

SUSTAIN 6 (FAS, <i>in-trial</i>)	Interaktions-p-Wert ¹				
	Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (m / w)	Region 1 (West- Europa / Rest der Welt)	Region 2 (OECD / nicht OECD)	Baseline HbA _{1c} (< 8 / ≥ 8 %)
Gewicht erniedrigt	0,3588	0,4517	0,9858	0,8311	0,6711
SUE nach SOC					
Gastrointestinale Erkrankungen	0,1265	0,5266	0,9005	0,7743	0,3728
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0,6399	0,2901	0,5489	0,7305	0,1988
SUE nach PT					
Koronare Herzerkrankung	0,7404	0,7634	0,9891	0,8994	0,1509
1: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).					
2: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (Event Adjudication Committee, EAC)					
<i>Post-hoc Analyse</i>					

Tabelle 4-134: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus Subgruppenanalysen nach Stratifizierungsfaktoren pro Endpunkt (SUSTAIN 6)

SUSTAIN 6 (FAS, <i>In trial</i>)	Interaktions-p-Wert ¹			
	Baseline CV- Erkrankung (klinisch / subklinisch)	Baseline GFR (< 30 / ≥ 30 mL/min/ 1,73 m ² per MDRD)	Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein)	Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg)
Mortalität				
Gesamtmortalität ²	0,8301	0,4329	0,2870	0,5612
Kardiovaskulärer Tod ²	0,6082	0,9201	0,1749	0,8678
Morbidität				
Nicht tödlicher Schlaganfall ²	0,3479	0,7788	0,8758	0,6837
Nicht tödlicher Myokardinfarkt ²	0,1824	0,8885	0,0393	0,3844
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris ²	0,6110	0,9875	0,9819	0,7237
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ²	0,8469	0,9311	0,7768	0,3394

SUSTAIN 6 (FAS, In trial)	Interaktions-p-Wert ¹			
	Baseline CV- Erkrankung (klinisch / subklinisch)	Baseline GFR (< 30 / ≥ 30 mL/min/ 1,73 m ² per MDRD)	Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein)	Behandlungsdosis (0,5 mg /1,0 mg)
Koronare Revaskularisierung ²	0,4380	0,9757	0,1775	0,7572
Transiente ischämische Attacke ²	0,9865	0,9910	0,9373	0,8480
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie ²	0,7163	0,2375	0,1553	0,5788
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie ²	0,0950	0,5534	0,9778	0,9099
Änderung des HbA _{1c} bis Woche 104	0,3084	0,9651	0,3252	< 0,0001
Änderung des Körpergewichts bis Woche 104	0,9196	0,2084	0,0383	0,0004
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SF-36-PCS	0,0623	0,7463	0,0242	0,1602
SF-36-MCS	0,7441	0,4833	0,4529	0,2507
SF-36v2 - Körperliche Funktionsfähigkeit	0,1601	0,5320	0,3088	0,1848
SF-36v2 - Körperliche Rollenfunktion	0,0761	0,2369	0,0386	0,5421
SF-36v2 - Körperlicher Schmerz	0,4514	0,6637	0,1912	0,1411
SF-36v2 - Allgemeine Gesundheitswahr- nehmung	0,3329	0,4355	0,0038	0,3971
SF-36v2 - Vitalität	0,6685	0,4735	0,1106	0,1424
SF-36v2 - Soziale Funktionsfähigkeit	0,6109	0,7817	0,2305	0,1169
SF-36v2 - Emotionale Rollenfunktion	0,7774	0,1648	0,2305	0,6250
SF-36v2 - Psychisches Wohlbefinden	0,4185	0,7578	0,6085	0,1951

SUSTAIN 6 (FAS, In trial)		Interaktions-p-Wert¹			
		Baseline CV- Erkrankung (klinisch / subklinisch)	Baseline GFR (< 30 / ≥ 30 mL/min/ 1,73 m² per MDRD)	Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein)	Behandlungsdosis (0,5 mg /1,0 mg)
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse (UE)	0,5179	0,9607	0,9950	0,0977	
UE - mild	0,7332	0,4794	0,3771	0,1975	
UE - moderate	0,4571	0,3701	0,0376	0,7670	
UE - schwer	0,9550	0,5012	0,0316	0,2408	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0,6912	0,6797	0,8450	0,4664	
SUE ohne diabetische Folgekomplikationen	0,9465	0,7277	0,6728	0,3798	
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,5025	0,8274	0,7550	0,8871	
Schwere Hypoglykämie	0,4200	0,9999	0,8075	0,0879	
Nicht schwere sympt. Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)	0,0214	0,1618	0,4531	0,8448	
Pankreatitis (MedDRA Suche)	0,9900	0,9933	0,5899	0,1213	
Neoplasien (MedDRA-Suche)	0,5818	0,9998	0,6593	0,0565	
Reaktionen an der Injektionsstelle	0,9834	0,9838	0,9168	0,8051	
UE nach SOC					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,7353	0,9983	0,9286	0,3458	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,2009	0,0148	0,7146	0,3481	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,9483	0,6186	0,4416	0,4829	
Psychiatrische Erkrankungen	0,3540	0,7735	0,4737	0,2665	
Erkrankungen der Niere und Harnwege	0,0792	0,6358	0,5196	0,5477	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUSTAIN 6 (FAS, <i>In trial</i>)		Interaktions-p-Wert ¹			
		Baseline CV- Erkrankung (klinisch / subklinisch)	Baseline GFR (< 30 / ≥ 30 mL/min/ 1,73 m ² per MDRD)	Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein)	Behandlungsdosis (0,5 mg /1,0 mg)
Chirurgische medizinische Eingriffe	und	0,3055	0,2433	0,2227	0,6823
UE nach PT					
Abdominale Beschwerden		0,0479	0,9788	0,0546	0,1308
Schmerzen Oberbauch		0,5771	0,9796	0,7307	0,5279
Amylase erhöht		0,7713	0,9521	0,3693	0,1996
Arthralgie		0,8682	0,9873	0,7324	0,5595
Brustkorbschmerz		0,2783	0,9822	0,8340	0,1452
Chronische Nierenerkrankung		0,6849	0,7429	0,3552	0,6113
Obstipation		0,9070	0,8607	0,3907	0,0377
Appetit vermindert		0,3009	0,3967	0,4156	0,1576
Depression		0,4116	0,5273	0,5665	0,8738
Diarrhoe		0,8074	0,5178	0,3513	0,3440
Dyspepsie		0,4507	0,2265	0,3663	0,1975
Ermüdung		0,2019	0,7981	0,8549	0,9691
Flatulenz		0,5469	0,9848	0,9640	0,0377
Gastritis		0,3365	0,4573	0,6914	0,4439
Gastroösophageale Refluxerkrankung		0,1992	0,4187	0,6235	0,8367
Hyperglykämie		0,2477	0,9756	0,7993	0,0286
Schlaflosigkeit		0,0871	0,8674	0,0411	0,0035
Gelenkschwellung		0,9996	0,9875	0,2047	0,4758
Mikroalbuminurie		0,4612	0,9750	0,5376	0,3635
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend		0,1212	0,8079	0,1292	0,3851
Myalgie		0,5844	0,6193	0,8186	0,4805
Übelkeit		0,9466	0,0668	0,7738	0,4000
Ödem peripher		0,3297	0,2170	0,8741	0,3016
Periphere Revaskularisierung		0,8310	0,9876	0,5464	0,9221

SUSTAIN 6 (FAS, In trial)		Interaktions-p-Wert¹			
		Baseline CV- Erkrankung (klinisch / subklinisch)	Baseline GFR (< 30 / ≥ 30 mL/min/ 1,73 m² per MDRD)	Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein)	Behandlungsdosis (0,5 mg /1,0 mg)
Rhinitis		0,4873	0,9995	0,9052	0,0061
Schlafapnoe- Syndrom		0,7662	0,9873	0,7307	0,4215
Osteoarthritis der Wirbelsäule		0,2985	0,9995	0,1629	0,1075
Erbrechen		0,5745	0,5461	0,1498	0,0231
Gewicht erniedrigt		0,9846	0,6298	0,7570	0,0958
SUE nach SOC					
Gastrointestinale Erkrankungen		0,3628	0,5889	0,6366	0,2893
Chirurgische und medizinische Eingriffe		0,1055	0,9733	0,3293	0,7065
SUE nach PT					
Koronare Herzkrankung		0,9996	0,9844	0,2368	0,4433
<p>1: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).</p> <p>2: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (Event Adjudication Committee, EAC)</p> <p><i>Post-hoc</i> Analyse.</p>					

4.3.1.3.3.2 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.

4.3.1.3.3.2.1 Subgruppenanalysen für „Nicht tödlichen Myokardinfarkt“

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline-Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ (SUSTAIN 6)

Nicht tödlicher Myokardinfarkt (adjudiziert) nach Baseline-Insulinbehandlung				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0393				
Insulin (FAS; in-trial)				
Semaglutid s.c.	956	36 (3,77)	0,971	0,8966
Placebo	957	37 (3,87)	[0,613; 1,536]	
Kein Insulin (FAS; in-trial)				
Semaglutid s.c.	692	11 (1,59)	0,402	0,0109
Placebo	692	27 (3,90)	[0,200; 0,811]	
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).				
Post-hoc Analyse				

Für den Endpunkt „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ waren die Effektschätzer nach Baseline-Therapie mit Insulin gleichgerichtet. Für Patienten, die zu Baseline noch nicht mit Insulin behandelt wurden, zeigte sich für den Endpunkt „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ eine statistisch signifikante Risikoreduktion zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Für Patienten, die zu Baseline bereits Insulin erhielten, zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Semaglutid. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

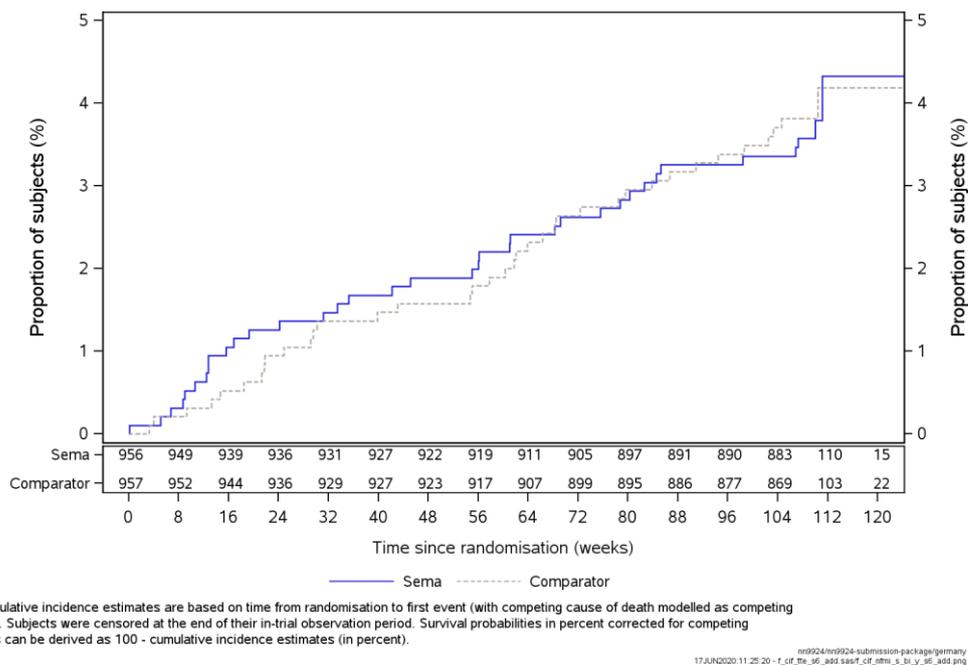


Abbildung 4-155: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkt (Baseline-Therapie mit Insulin: ja) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

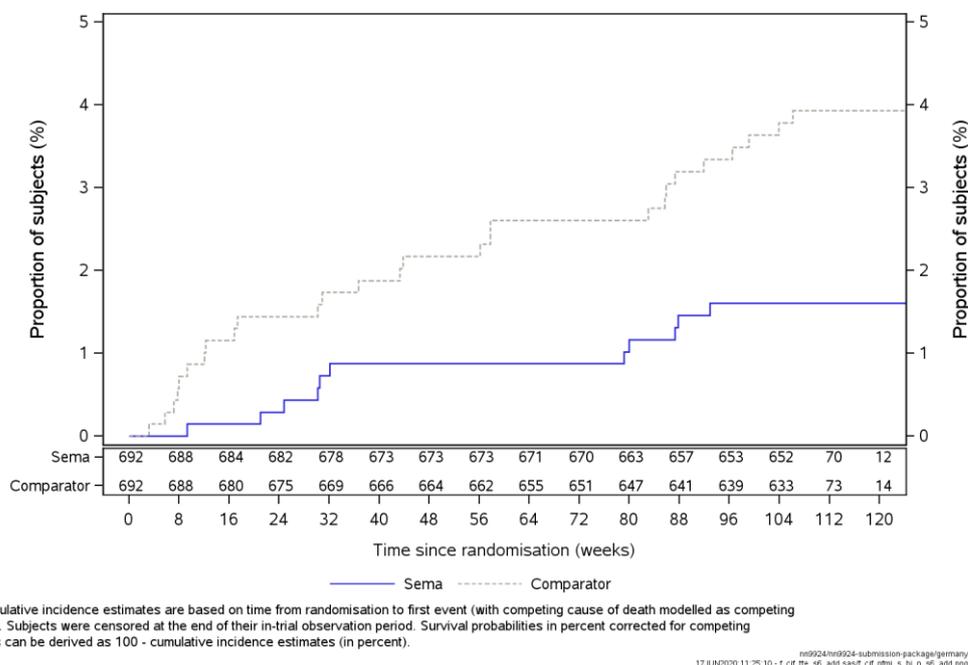


Abbildung 4-156: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten nicht tödlichen Myokardinfarkt (Baseline-Therapie mit Insulin: nein) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

4.3.1.3.3.2 Subgruppenanalysen für Transitorische ischämische Attacke

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht (männlich / weiblich) für den Endpunkt „transiente ischämische Attacke“ (SUSTAIN 6)

Transiente ischämische Attacke (adjudiziert) nach Geschlecht				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0264				
männlich (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.013	3 (0,30)	0,292 [0,080; 1,062]	0,0616
Placebo	689	10 (1,01)		
weiblich (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	635	7 (1,10)	2,428 [0,628; 9,390]	0,1986
Placebo	660	3 (0,45)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. 2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe). <i>Post-hoc</i> Analyse.				

Für den Endpunkt „transiente ischämische Attacke“ (TIA) waren die Effektschätzer nach Geschlecht nicht gleichgerichtet. So zeigt sich für männliche Patienten ein numerischer Vorteil zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC, für weibliche Patienten dagegen ein Behandlungsunterschied zuungunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Der Behandlungsunterschied zu Placebo war jedoch in keiner der beiden Gruppen signifikant. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region ausgegangen.

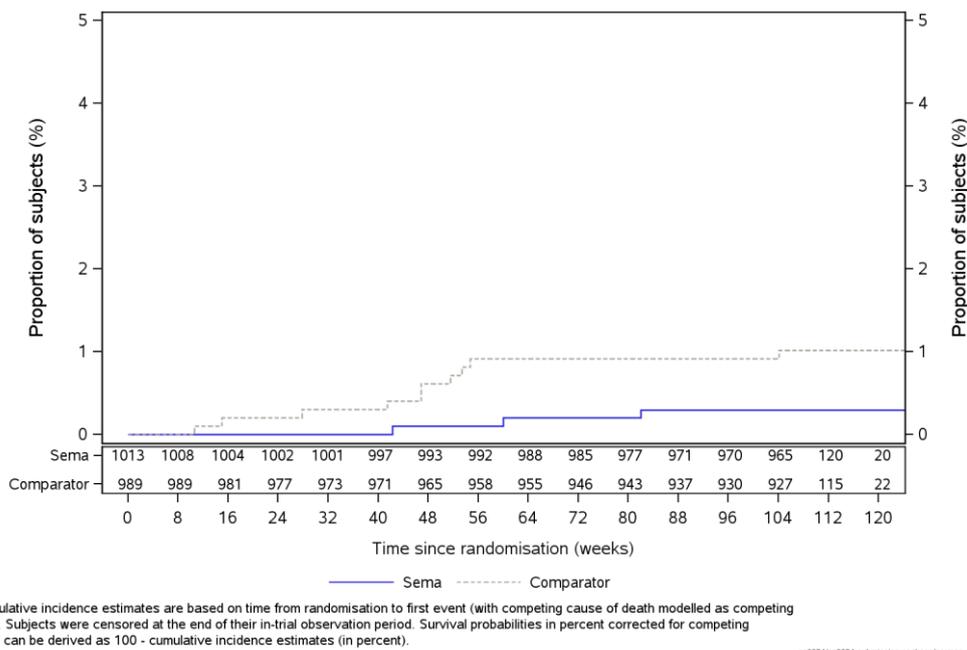


Abbildung 4-157: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten transienten ischämischen Attacke (Geschlecht: männlich) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

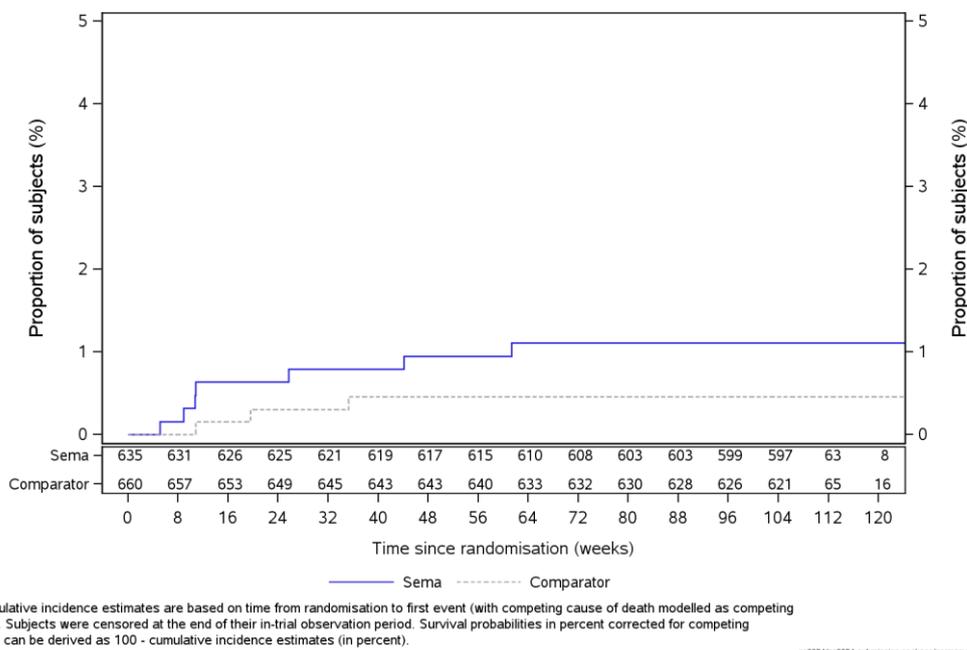


Abbildung 4-158: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten transienten ischämischen Attacke (Geschlecht: weiblich) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

4.3.1.3.3.2.3 Subgruppenanalysen für „Neue oder sich verschlechternde Nephropathie“

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 2 (OECD / nicht OECD) für den Endpunkt „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ (SUSTAIN 6)

Nephropathie (adjudiziert) nach Region (OECD)				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0400				
OECD (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.174	47 (4,00)	0,777 [0,529; 1,142]	0,1991
Placebo	1.136	58 (5,11)		
Nicht OECD (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	474	15 (3,16)	0,372 [0,206; 0,670]	0,0010
Placebo	513	42 (8,19)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. 2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe). <i>Post-hoc</i> Analyse				

Für den Endpunkt „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ waren die Effektschätzer nach Region gleichgerichtet. So zeigen die Behandlungsdifferenzen zu Placebo für das Auftreten einer neuen oder sich verschlechternden Nephropathie sowohl für Patienten in OECD-Ländern als auch für Patienten in nicht OECD-Ländern einen Vorteil zugunsten von Semaglutid. Die Behandlungsdifferenz zwischen Semaglutid s.c. + SoC und Placebo + SoC ist für die Gruppe der nicht OECD-Länder signifikant, während die Behandlungsdifferenz in der Gruppe der nicht OECD Länder nicht signifikant ist. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region ausgegangen.

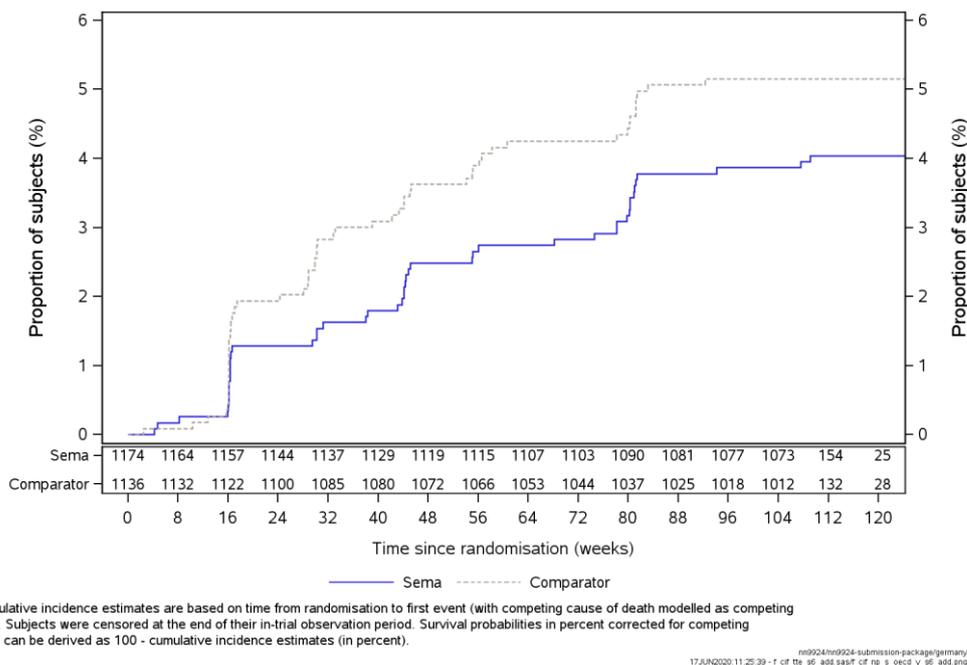


Abbildung 4-159: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie (Region 2: OECD) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

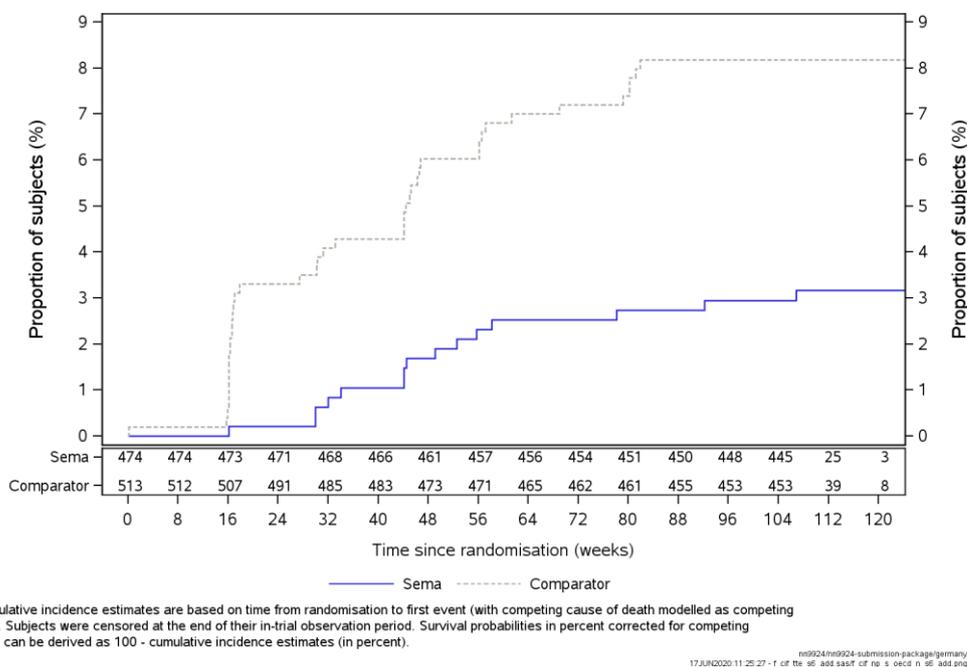


Abbildung 4-160: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten EAC-bestätigten neuen oder sich verschlechternden Nephropathie (Region 2: nicht OECD) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

4.3.1.3.3.2.4 Subgruppenanalysen für „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Krankheitsschwere (Baseline HbA_{1c}) für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104“ (SUSTAIN 6)

Änderung HbA _{1c} bis Woche 104 nach Baseline HbA _{1c}							
Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Interaktions-p-Wert²: 0,0199							
Baseline HbA_{1c} < 8 % (FAS, in-trial)							
Semaglutid s.c.	595	7,43 (0,3)	537	6,86 (1,0)	-0,55 (0,1)	-0,73 [-0,89; -0,57]	-0,71 [-0,83 -0,58]
Placebo	628	7,40 (0,3)	562	7,58 (1,1)	0,17 (0,1)	< 0,0001	
Baseline HbA_{1c} ≥ 8 % (FAS, in-trial)							
Semaglutid s.c.	1.053	9,42 (1,3)	935	7,72 (1,6)	-1,69 (0,0)	-0,97 [-1,09; -0,84]	-0,52 [-0,61; -0,42]
Placebo	1.021	9,50 (1,3)	886	8,71 (1,6)	-0,72 (0,0)	< 0,0001	
1: Die Änderung von Baseline (BL) bis Woche 104 wurde mittels ANCOVA mit Behandlung, Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe und Stratifizierungsfaktor als feste Faktoren und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet. Fehlende Post-Baseline-Werte wurden nicht imputiert.							
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).							
Post-hoc Analyse							

Für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104“ waren die Effektschätzer nach Baseline HbA_{1c} gleichgerichtet. So zeigen die Behandlungsdifferenzen zu Placebo + SoC für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104 sowohl für Patienten mit Baseline HbA_{1c} < 8 % als auch für Patienten mit HbA_{1c} ≥ 8 % einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch den Baseline-HbA_{1c}-Wert ausgegangen.

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 1 (West-Europa/Rest der Welt) für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104“ (SUSTAIN 6)

Änderung HbA _{1c} bis Woche 104 nach Baseline HbA _{1c}							
Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Interaktions-p-Wert²: 0,0199							
West-Europa (FAS, in-trial)							
Semaglutid s.c.	228	8,29 (1,1)	204	7,31 (1,4)	-0,96 (0,1)	-0,62 [-0,88; -0,35]	-0,43 [-0,63; -0,23]
Placebo	205	8,24 (1,1)	193	7,90 (1,3)	-0,34 (0,1)	<0,0001	

Änderung HbA _{1c} bis Woche 104 nach Baseline HbA _{1c}							
Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Rest der Welt (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	1.420	8,77 (1,5)	1.268	7,42 (1,5)	-1,31 (0,0)	-0,91 [-1,02; -0,81] <0,0001	-0,56 [-0,64; -0,48]
Placebo	1.444	8,86 (1,5)	1.255	8,33 (1,5)	-0,39 (0,0)		
1: Die Änderung von Baseline (BL) bis Woche 104 wurde mittels ANCOVA mit Behandlung, Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe und Stratifizierungsfaktor als feste Faktoren und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet. Fehlende Post-Baseline-Werte wurden nicht imputiert.							
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).							
<i>Post-hoc</i> Analyse							

Für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104“ waren die Effektschätzer nach Region 1 gleichgerichtet. So zeigen die Behandlungsdifferenzen zu Placebo + SoC für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104 sowohl für Patienten aus West-Europa als auch für Patienten aus dem Rest der Welt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region ausgegangen.

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 2 (OECD / nicht OECD) für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104“ (SUSTAIN 6)

Änderung HbA _{1c} bis Woche 104 nach Region (OECD)							
Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Interaktions-p-Wert²: 0,0053							
OECD (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	1.174	8,63 (1,4)	1.024	7,40 (1,5)	-1,51 (0,0)	-0,77 [-0,89; -0,65] < 0,0001	-0,51 [-0,60; -0,42]
Placebo	1.136	8,49 (1,4)	964	8,14 (1,5)	-0,37 (0,0)		
Nicht-OECD (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	474	8,89 (1,5)	448	7,40 (1,3)	-1,51 (0,1)	-1,08 [-1,25; -0,90] < 0,0001	-0,62 [-0,75; -0,49]
Placebo	513	9,02 (1,5)	484	8,53 (1,6)	-0,43 (0,1)		
1: Die Änderung von Baseline (BL) bis Woche 104 wurde mittels ANCOVA mit Behandlung, Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe und Stratifizierungsfaktor als feste Faktoren und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet. Fehlende Post-Baseline-Werte wurden nicht imputiert.							

2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).

Post-hoc Analyse

Für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104“ waren die Effektschätzer nach Region gleichgerichtet. So zeigen die Behandlungsdifferenzen zu Placebo + SoC für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104 sowohl für Patienten, die in OECD-Ländern behandelt wurden, als auch für Patienten die in nicht OECD-Ländern behandelt wurden, einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Semaglutid s.c.+ SoC. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region ausgegangen.

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104“ (SUSTAIN 6)

Änderung HbA _{1c} [in %] nach Behandlungsdosis							
Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Interaktions-p-Wert²: < 0,0001							
0,5 mg Behandlungsdosis (FAS; in-trial)							
Semaglutid s.c.	826	8,67 (1,4)	741	7,55 (1,5)	-1,08 (0,0)	-0,68 [-0,81; -0,54] < 0,0001	-0,43 [-0,53; -0,32]
Placebo	824	8,70(1,5)	724	8,23 (1,5)	-0,4 (0,1)		
1,0 mg Behandlungsdosis (FAS; in-trial)							
Semaglutid s.c.	822	8,73 (1,5)	731	7,25 (1,4)	-1,44 (0,1)	-1,07 [-1,21; -0,93] < 0,0001	-0,65 [-0,76; -0,55]
Placebo	825	8,70 (1,5)	724	8,31 (1,6)	-0,37 (0,1)		
1: Die Änderung von Baseline (BL) bis Woche 104 wurde mittels ANCOVA mit Behandlung, Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe und Stratifizierungsfaktor als feste Faktoren und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet. Fehlende Post-Baseline-Werte wurden nicht imputiert.							
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).							
Post-hoc Analyse							

Für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes bis Woche 104“ waren die Effektschätzer nach Behandlungsdosis gleichgerichtet. Sowohl unter der Therapie mit 0,5 mg Semaglutid s.c. als auch 1,0 mg Semaglutid s.c. zeigte sich bezüglich der Änderung des HbA_{1c} ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil gegenüber Placebo. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes durch die Behandlungsdosis ausgegangen.

4.3.1.3.3.2.5 Subgruppenanalysen für „Änderung des Körpergewichts“

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ (SUSTAIN 6)

Änderung des Körpergewichts [in kg] nach Behandlungsdosis							
Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Interaktions-p-Wert²: 0,0004							
0,5 mg Behandlungsdosis (FAS; <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	825	91,80 (20,3)	742	87,95 (20,5)	-3,58 (0,2)	-2,89 [-3,50; -2,29]	-0,51
Placebo	822	91,83 (20,3)	726	90,91 (20,1)	-0,68 (0,2)	< 0,0001	[-0,61; -0,40]
1,0 mg Behandlungsdosis (FAS; <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	821	92,86 (21,1)	737	87,85 (20,9)	-4,89 (0,2)	-4,43 [-5,04; -3,83]	-0,71
Placebo	823	91,90 (20,8)	724	91,36 (21,1)	-0,46 (0,2)	< 0,0001	[-0,82; -0,61]
<p>1: Die Änderung von Baseline (BL) bis Woche 104 wurde mittels ANCOVA mit Behandlung, Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe und Stratifizierungsfaktor als feste Faktoren und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet. Fehlende Post-Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).</p> <p><i>Post-hoc</i> Analyse</p>							

Für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ waren die Effektschätzer nach Behandlungsdosis gleichgerichtet. Sowohl unter der Therapie mit 0,5 mg Semaglutid s.c. als auch 1,0 mg Semaglutid s.c. zeigte sich bezüglich der Änderung des Körpergewichts ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes durch die Behandlungsdosis ausgegangen.

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ (SUSTAIN 6)

Änderung des Körpergewichts [in kg] nach Baseline Therapie mit Insulin							
Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Interaktions-p-Wert²: 0,0383							
Insulin: ja (FAS; <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	954	93,31 (21,6)	854	88,88 (21,7)	-4,2 (0,2)	-4,05 [-4,61; -3,48]	-0,66
Placebo	956	91,97 (20,6)	836	91,60 (21,0)	-0,15 (0,2)	< 0,0001	[-0,76; -0,56]

Änderung des Körpergewichts [in kg] nach Baseline Therapie mit Insulin							
Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Insulin: nein (FAS; <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	692	90,98 (19,2)	625	86,55 (19,1)	-4,27 (0,2)	-3,13 [-3,79; -2,47] < 0,0001	-0,54 [-0,66; -0,43]
Placebo	689	81,71 (20,5)	614	90,50 (20,2)	-1,14 (0,2)		
<p>1: Die Änderung von Baseline (BL) bis Woche 104 wurde mittels ANCOVA mit Behandlung, Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe und Stratifizierungsfaktor als feste Faktoren und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet. Fehlende Post-Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).</p> <p><i>Post-hoc</i> Analyse</p>							

Für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ waren die Effektschätzer nach Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein) gleichgerichtet. Sowohl unter der Therapie mit Insulintherapie als auch ohne Insulintherapie zeigte sich bezüglich der Änderung des Körpergewichts ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes durch die Insulintherapie zur Baseline ausgegangen.

4.3.1.3.3.2.6 Subgruppenanalysen für „SF-36v2“

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „SF-36v2-PCS“ (SUSTAIN 6)

SF-36v2 – PCS nach Baseline Insulin							
Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Interaktions-p-Wert²: 0,0242							
Insulin: ja (FAS; <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	954	41,66 (9,6)	850	43,32 (9,8)	1,41 (0,3)	1,59 [0,87; 2,31] < 0,0001	0,13 [0,04; 0,23]
Placebo	956	40,43 (10,0)	831	40,83 (10,3)	-0,18 (0,3)		
Insulin: nein (FAS; <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	690	43,15 (9,5)	616	44,21 (9,6)	0,75 (0,3)	0,31 [-0,53; 1,16] 0,4653	0,03 [-0,09; 0,14]
Placebo	691	42,74 (9,6)	612	43,67	0,43 (0,3)		
<p>1: Die Änderung von Baseline (BL) bis Woche 104 wurde mittels ANCOVA mit Behandlung, Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe und Stratifizierungsfaktor als feste Faktoren und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet. Fehlende Post-Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).</p>							

SF-36v2 – PCS nach Baseline Insulin							
Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Post-hoc Analyse							

Für den Endpunkt „SF-36v2-PCS“ waren die Effektschätzer nach Insulinbehandlung zur Baseline gleichgerichtet. Für Patienten, die zu Baseline bereits Insulin bekamen, zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität, gemessen an der körperlichen Summenskala des SF-36v2, zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Für Patienten, die zu Baseline nicht mit Insulin behandelt wurden, zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes durch die Behandlung mit Insulin zu Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „SF-36v2 – Körperliche Rollenfunktion“ (SUSTAIN 6)

SF-36v2 – Körperliche Rollenfunktion nach Baseline Insulin							
Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Interaktions-p-Wert²: 0,0386							
Insulin: ja (FAS; in-trial)							
Semaglutid s.c.	954	41,63 (11,2)	851	42,60 (11,2)	0,80 (0,3)	1,57 [0,67; 2,46] 0,0006	0,09 [-0,01; 0,18]
Placebo	956	40,57 (11,6)	831	40,41 (11,4)	-0,76 (0,3)		
Insulin: nein (FAS; in-trial)							
Semaglutid s.c.	690	42,97 (10,8)	616	43,77 (10,7)	0,35 (0,4)	0,11 [-0,94; 1,16] 0,8397	0,01 [-0,10; 0,12]
Placebo	692	42,83 (11,2)	612	43,63 (10,6)	0,24 (0,4)		
1: Die Änderung von Baseline (BL) bis Woche 104 wurde mittels ANCOVA mit Behandlung, Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe und Stratifizierungsfaktor als feste Faktoren und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet. Fehlende Post-Baseline-Werte wurden nicht imputiert.							
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).							
Post-hoc Analyse							

Für die Domäne „körperliche Rollenfunktion“ des Fragebogens SF-36v2 waren die Effektschätzer nach Baseline Therapie mit Insulin gleichgerichtet. Für Patienten, die zu Baseline bereits Insulin bekamen, zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung in der Domäne „körperliche Rollenfunktion“ zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Für Patienten, die zu Baseline nicht mit Insulin behandelt wurden, zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes durch die Behandlung mit Insulin zu Baseline ausgegangen.

Tabelle 4-146: der Subgruppenanalyse für Baseline Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „SF-36v2 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (SUSTAIN 6)

SF-36v2 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung nach Baseline Insulin							
Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	Mean difference [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Interaktions-p-Wert²: 0,0038							
Insulin: ja (FAS; <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	954	42,11 (9,5)	851	44,12 (9,6)	2,23 (0,3)	1,89 [1,13; 2,65] < 0,0001	0,16 [0,07; 0,26]
Placebo	956	40,85 (9,8)	831	41,72 (9,8)	0,34 (0,3)		
Insulin: nein (FAS; <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	690	42,95 (9,1)	616	45,28 (9,3)	1,92 (0,3)	0,16 [-0,74; 1,05] 0,7330	0,05 [-0,06; 0,16]
Placebo	692	43,68 (9,7)	612	45,55 (9,5)	1,76 (0,3)		
<p>1: Die Änderung von Baseline (BL) bis Woche 104 wurde mittels ANCOVA mit Behandlung, Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe und Stratifizierungsfaktor als feste Faktoren und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet. Fehlende Post-Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).</p> <p><i>Post-hoc</i> Analyse</p>							

Für die Domäne „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des Fragebogens SF-36v2 waren die Effektschätzer nach Baseline Therapie mit Insulin gleichgerichtet. Für Patienten, die zu Baseline bereits Insulin bekamen, zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung in der Domäne „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Für Patienten, die zu Baseline nicht mit Insulin behandelt wurden, zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Es wird dennoch nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Behandlung mit Insulin zu Baseline bezogen auf andere Endpunkte keinen Effekt zeigt.

Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 1 (West-Europa/Rest der Welt) für den Endpunkt „SF-36v2 – Soziale Funktionsfähigkeit“ (SUSTAIN 6)

SF-36v2 – Soziale Funktionsfähigkeit nach Region 1							
Behandlung	Baseline		Analysezeitpunkt		Änderung von Baseline ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Interaktions-p-Wert²: 0,0321							
West-Europa (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	226	47,56 (10,8)	205	47,14 (10,7)	-0,92 (0,7)	2,47 [0,57; 4,37] 0,0107	0,23 [0,03; 0,43]
Placebo	205	47,91 (11,3)	191	44,80 (13,0)	-3,39 (0,7)		
Rest der Welt (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid s.c.	1.418	45,84 (10,7)	1.26 2	46,52 (10,8)	0,44 (0,3)	0,24 [-0,51; 0,99] 0,5316	0,03 [-0,05; 0,10]
Placebo	1.443	45,79 (10,7)	1.25 2	46,29 (10,6)	0,20 (0,3)		
<p>1: Die Änderung von Baseline (BL) bis Woche 104 wurde mittels ANCOVA mit Behandlung, Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe und Stratifizierungsfaktor als feste Faktoren und dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate berechnet. Fehlende Post-Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).</p> <p><i>Post-hoc</i> Analyse</p>							

Für die Domäne „Soziale Funktionsfähigkeit“ des Fragebogens SF-36v2 waren die Effektschätzer nach Region 1 gleichgerichtet. Für Patienten aus West-Europa zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Für Patienten aus dem Rest der Welt zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

4.3.1.3.3.2.7 Subgruppenanalysen für „symptomatische Hypoglykämie PG < 56 mg/dL“

Tabelle 4-148: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht (männlich / weiblich) für den Endpunkt „symptomatische Hypoglykämie“ (SUSTAIN 6)

Symptomatische Hypoglykämie nach Geschlecht				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0107				
männlich (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.013	209 (20,6)	0,95 [0,78; 1,14]	0,5697
Placebo	689	216 (21,8)		

Symptomatische Hypoglykämie nach Geschlecht				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
weiblich (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	635	173 (27,2)	1,39 [1,11; 1,73]	0,0041
Placebo	660	139 (21,1)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. 2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe). <i>Post-hoc</i> Analyse.				

Bei der Subgruppenanalyse des Endpunkts „symptomatische Hypoglykämie“ zeigte sich für die Subgruppe „männlich“ kein signifikantes Ergebnis, während für die Subgruppe „weiblich“ ein signifikantes Ergebnis zuungunsten von Semaglutid s.c. gibt. 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

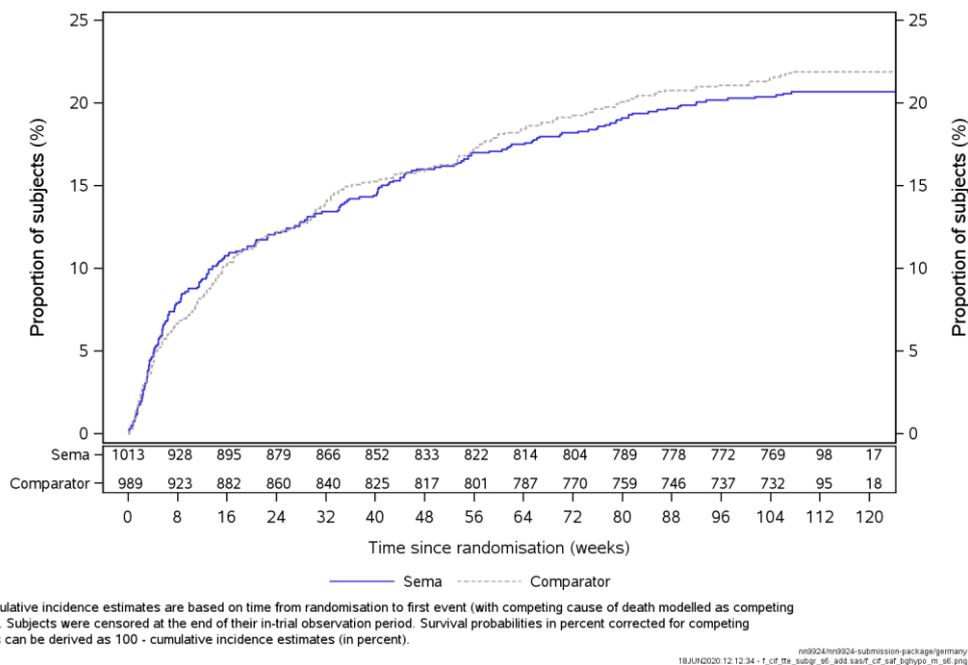


Abbildung 4-161: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten symptomatische Hypoglykämie (Geschlecht: männlich) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

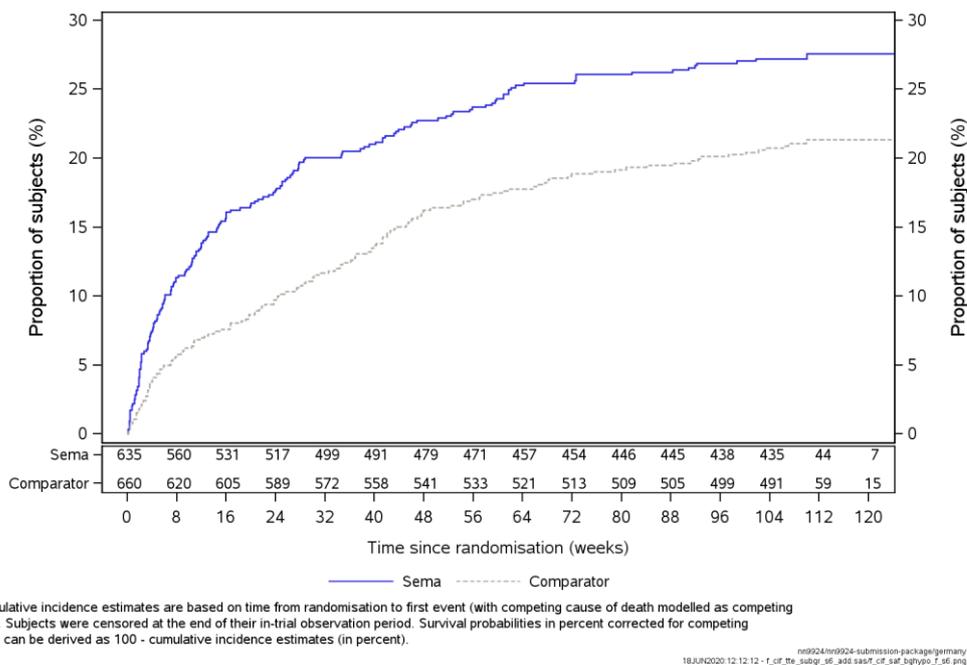


Abbildung 4-162: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten symptomatische Hypoglykämie (Geschlecht: weiblich) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-149: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline CV-Erkrankung (klinisch / subklinisch) für den Endpunkt „symptomatische Hypoglykämie“ (SUSTAIN 6)

Symptomatische Hypoglykämie nach Baseline CV Erkrankung				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0214				
klinisch (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.353	304 (22,5)	1,03 [0,88; 1,20]	0,7564
Placebo	1.382	309 (22,4)		
subklinisch (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	295	78 (26,4)	1,63 [1,14; 2,35]	0,0082
Placebo	267	46 (17,2)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).				
<i>Post-hoc</i> Analyse.				

Bei der Subgruppenanalyse des Endpunkts „symptomatische Hypoglykämie“ zeigte sich für die Subgruppe „klinische CV Erkrankung zur Baseline“ kein signifikantes Ergebnis, während für die Subgruppe „subklinische CV Erkrankung zur Baseline“ ein signifikantes Ergebnis zuungunsten von Semaglutid s.c. gibt. Da nur für einen anderen Endpunkt ein positiver Interaktionstest in der Subgruppenanalyse nach „Baseline CV Erkrankung“ festgestellt wurde, wird jedoch nicht von einer allgemeinen Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen

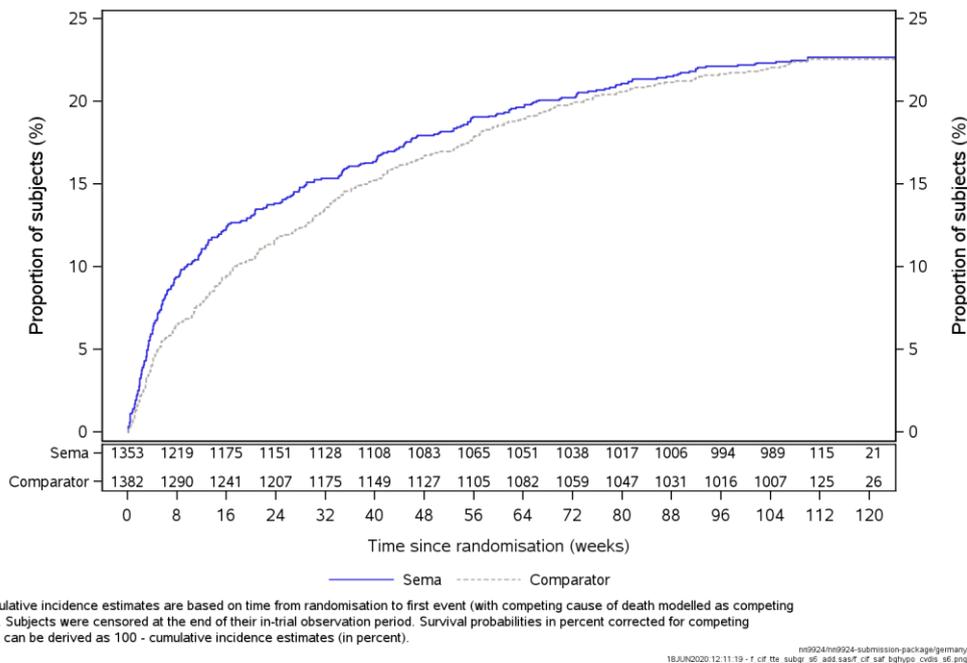


Abbildung 4-163: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten symptomatischen Hypoglykämie (Baseline CV Erkrankung: klinisch) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

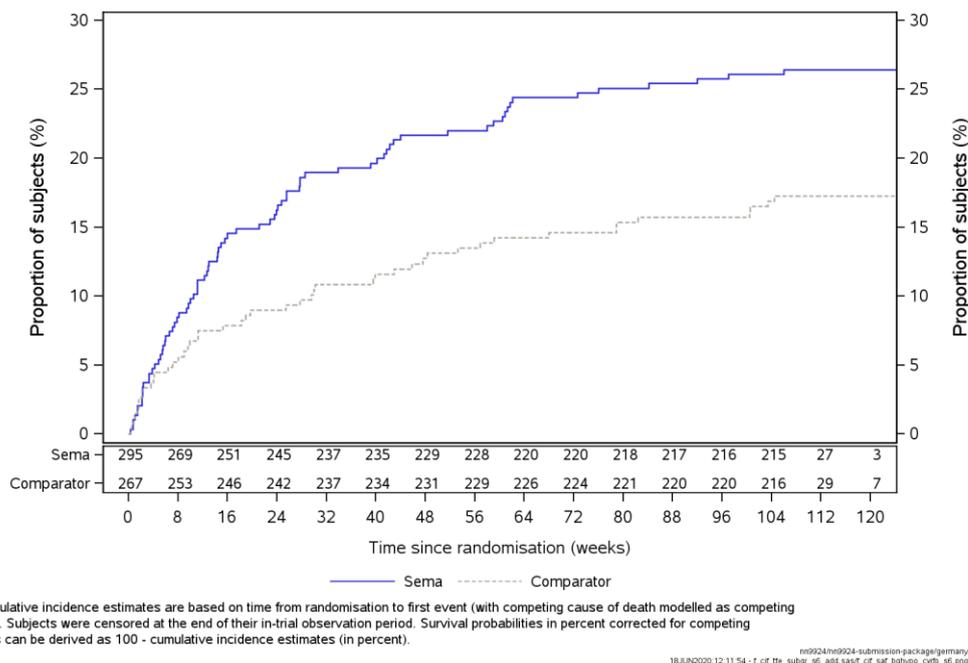


Abbildung 4-164: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten symptomatischen Hypoglykämie (Baseline CV Erkrankung: subklinisch) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

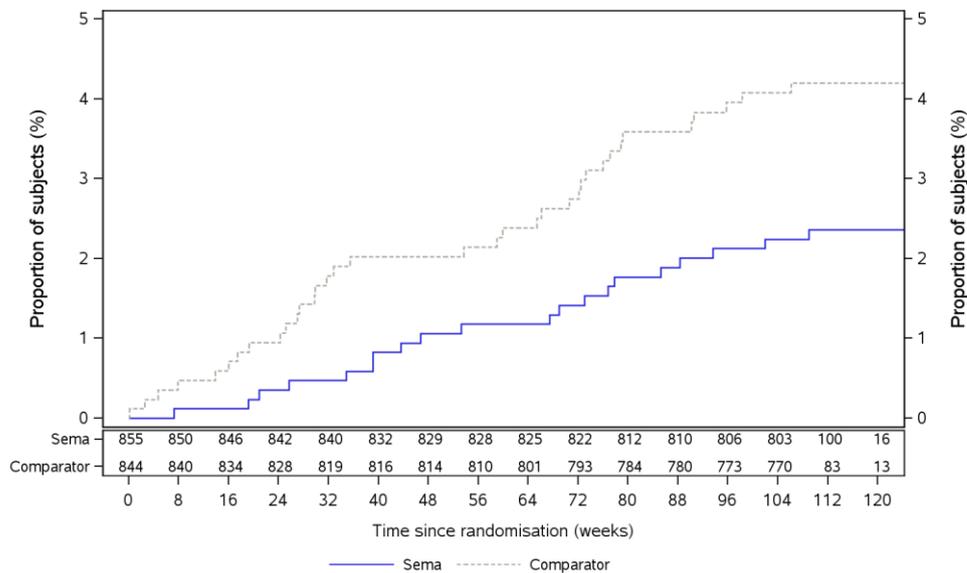
4.3.1.3.3.2.8 Subgruppenanalysen für „Neoplasie (SUE)“

Tabelle 4-150: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Alter für den Endpunkt „Neoplasie (SUE)“ (SUSTAIN 6)

Neoplasie (SUE) nach Alter				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0369				
< 65 Jahre (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	855	20 (2,3)	0,56 [0,32; 0,96]	0,0368
Placebo	844	35 (4,1)		
≥ 65 Jahre (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	793	44 (5,5)	1,17 [0,76; 1,81]	0,4693
Placebo	805	38 (4,7)		

1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).
Post-hoc Analyse.

Bei der Subgruppenanalyse des Endpunkts „Neoplasie (SUE)“ zeigte sich für Patienten unter 65 Jahre ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Semaglutid s.c., während für die Subgruppe mit Patienten ≥ 65 Jahre kein signifikantes Ergebnis vorliegt. Es wird jedoch nicht von einer allgemeinen Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter ausgegangen.



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).
MedDRA version 20.1

m0924/hr0924-submission package/germany
03AUG2020 14:15:42 - f_of_the_subgr_65_sasr_of_saf_reeg_s_ahr5_66.png

Abbildung 4-165: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie (SUE) (Alter: < 65 Jahre) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

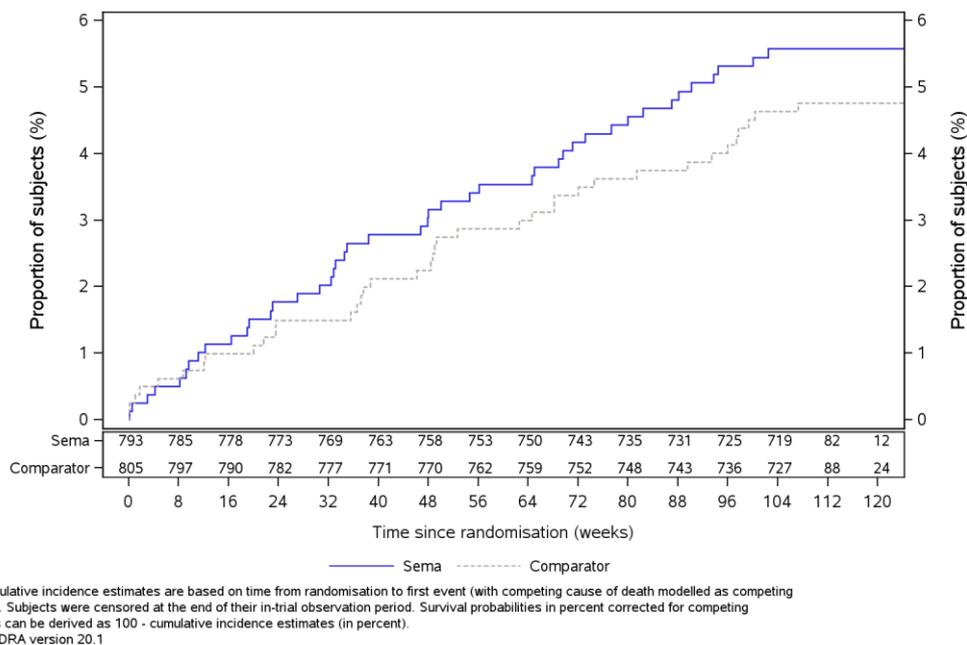


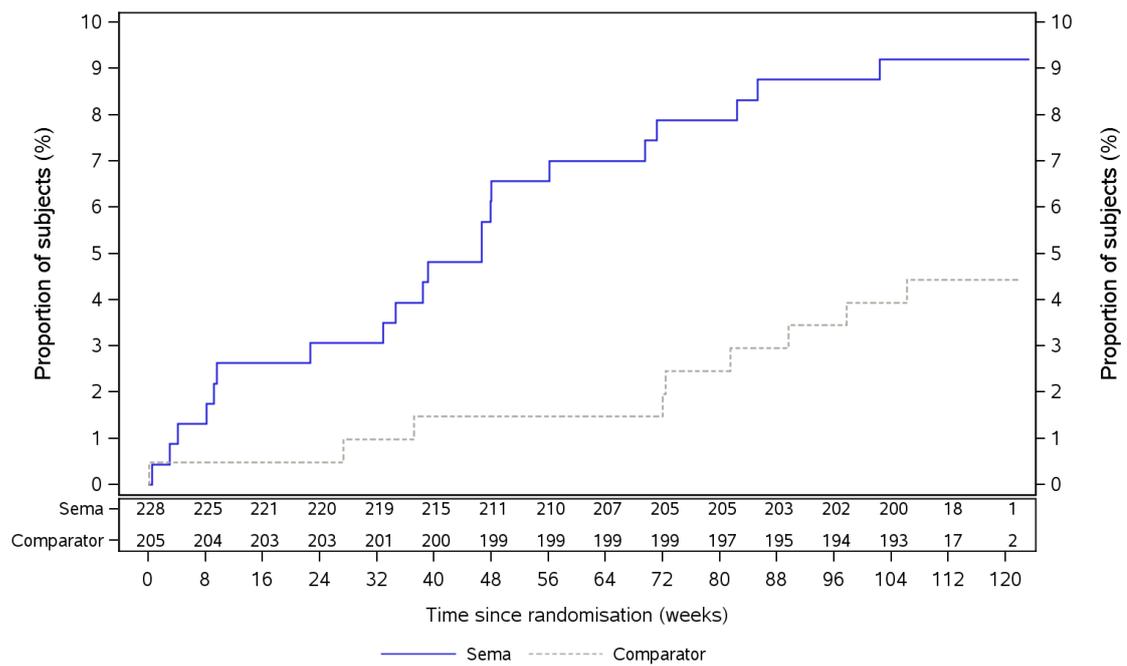
Abbildung 4-166: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie (SUE) (Alter: ≥ 65 Jahre) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-151: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region A (West-Europa / Rest der Welt) für den Endpunkt „Neoplasie (SUE)“ (SUSTAIN 6)

Neoplasie (SUE) nach Region A				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0080				
West-Europa (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	228	21 (9,2)	2,19 [1,00; 4,78]	0,0494
Placebo	205	9 (4,4)		
Rest der Welt (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.420	43 (3,0)	0,67 [0,46; 0,99]	0,0447
Placebo	1.444	64 (4,4)		

1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).
Post-hoc Analyse.

Bei der Subgruppenanalyse des Endpunkts „Neoplasie (SUE)“ zeigte sich für die Subgruppe „Region A“ ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Semaglutid für die Subgruppe „Rest der Welt“, während für die Subgruppe „West-Europa“ ein signifikantes Ergebnis zuungunsten von Semaglutid s.c. vorliegt. Es wird nicht von einer allgemeinen Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).
 MedDRA version 20.1

nn9924/n9924-submission-package/germany
 03AUG2020.14.16:25 - f_cif_te_subgr_s6_add_sasr/f_cif_saf_neop_s_rewe_s6.png

Abbildung 4-167: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie (SUE) (Region: West-Europa) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

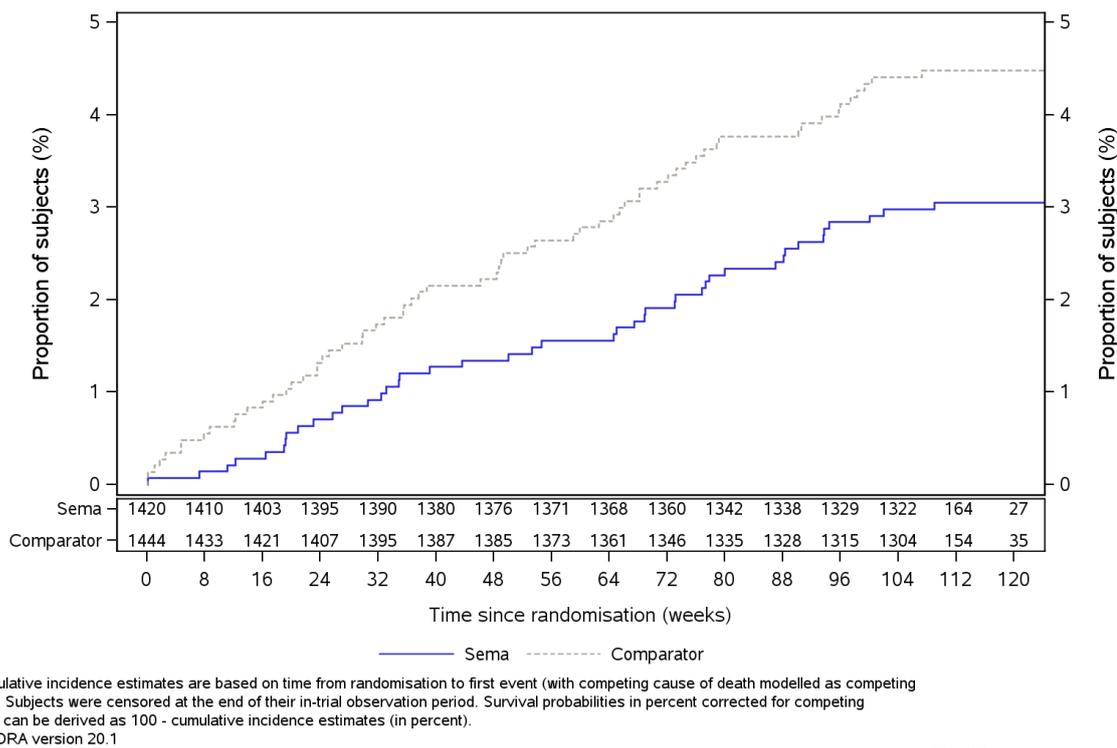


Abbildung 4-168: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Neoplasie (SUE) (Region: Rest der Welt) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

4.3.1.3.3.2.9 Subgruppenanalysen für „unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad“

Tabelle 4-152: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 1 (West-Europa / Rest der Welt) für den Endpunkt „milde UE (Gesamtrate)“ (SUSTAIN 6)

Milde UE (Gesamtrate) nach Region (OECD)				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
(Interaktions-p-Wert²: 0,0314)				
OECD (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.174	983 (83,7)	1,14 [1,05; 1,25]	0,0034
Placebo	1.136	929 (81,8)		
Nicht OECD (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	474	338 (71,3)	0,95 [0,82; 1,10]	0,4711
Placebo	513	391 (76,2)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. 2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe). Post-hoc Analyse				

Für den Endpunkt „milde UE (Gesamtrate)“ waren die Effektschätzer nach Region nicht gleichgerichtet. So zeigen die Behandlungsdifferenzen zu Placebo für das Auftreten milden UE für Patienten in OECD-Ländern zuungunsten von Semaglutid. Die Behandlungsdifferenz zwischen Semaglutid s.c.+ SoC und Placebo + SoC ist für die Gruppe der nicht OECD-Länder nicht signifikant, während die Behandlungsdifferenz in der Gruppe der OECD Länder signifikant ist. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region ausgegangen.

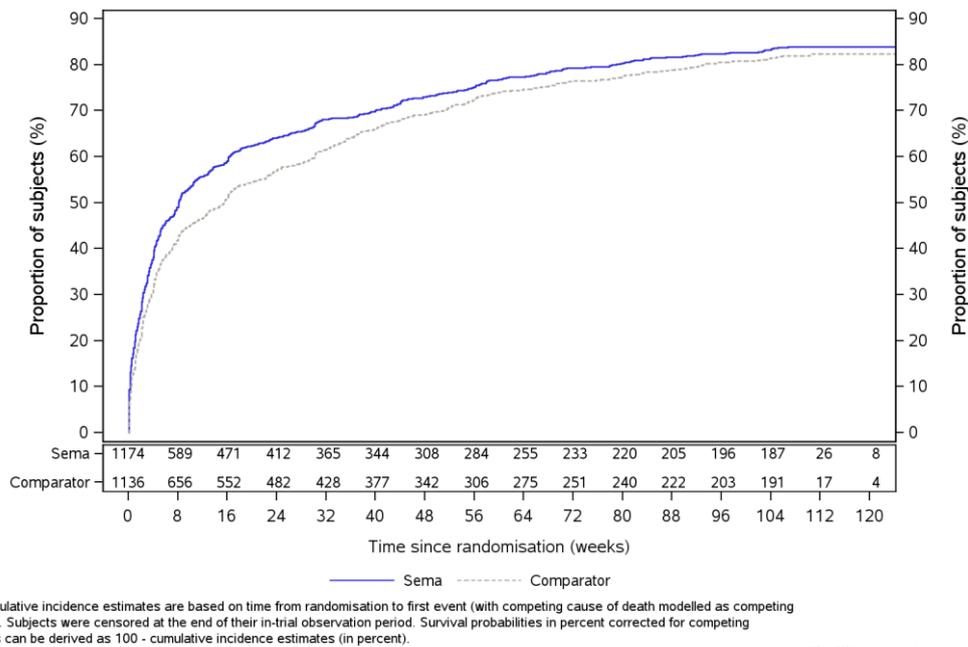


Abbildung 4-169: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis ersten milden UE (Region 2: OECD) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

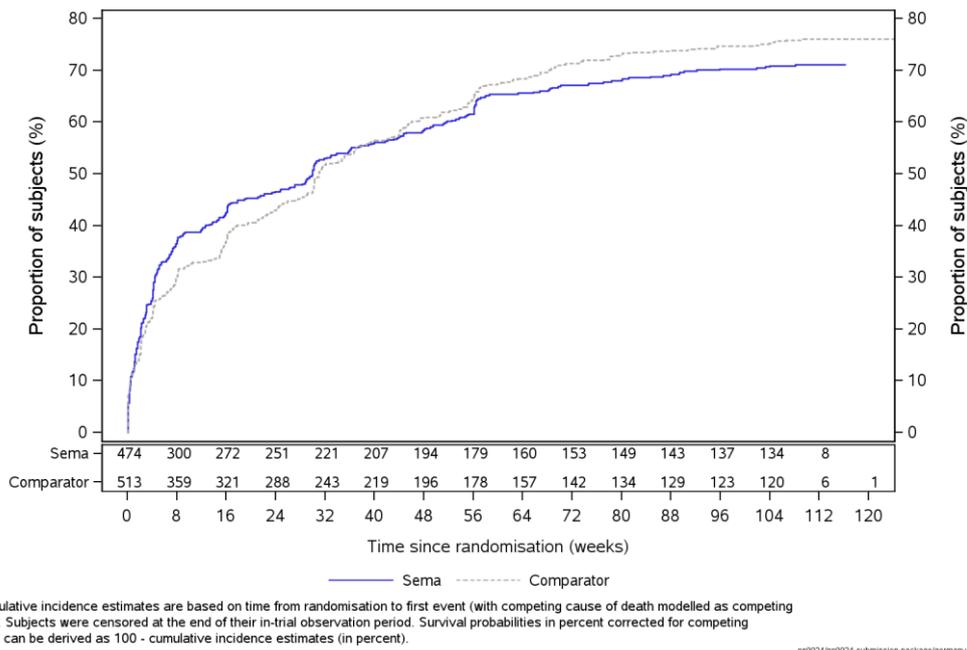


Abbildung 4-170: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis ersten milden UE (Region 2: nicht OECD) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-153: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline-Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „moderate UE (Gesamtrate)“ (SUSTAIN 6)

Moderate UE (Gesamtrate) nach Baseline-Insulinbehandlung				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0376				
Insulin (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	956	580 (60,7)	1,00 [0,89; 1,12]	0,9883
Placebo	957	591 (61,8)		
Kein Insulin (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	692	417 (60,3)	1,21 [1,05; 1,39]	0,0067
Placebo	692	387 (55,9)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).				
<i>Post-hoc</i> Analyse				

Für den Endpunkt „moderate UE (Gesamtrate)“ waren die Effektschätzer nach Baseline-Therapie mit Insulin nicht gleichgerichtet. Für Patienten, die zu Baseline schon mit Insulin behandelt wurden, zeigte sich für den Endpunkt „moderate UE“ ein statistisch signifikanter Nachteil von Semaglutid s.c. + SoC. Für Patienten, die zu Baseline noch nicht Insulin erhielten, zeigte sich ein numerischer Nachteil zuungunsten von Semaglutid. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

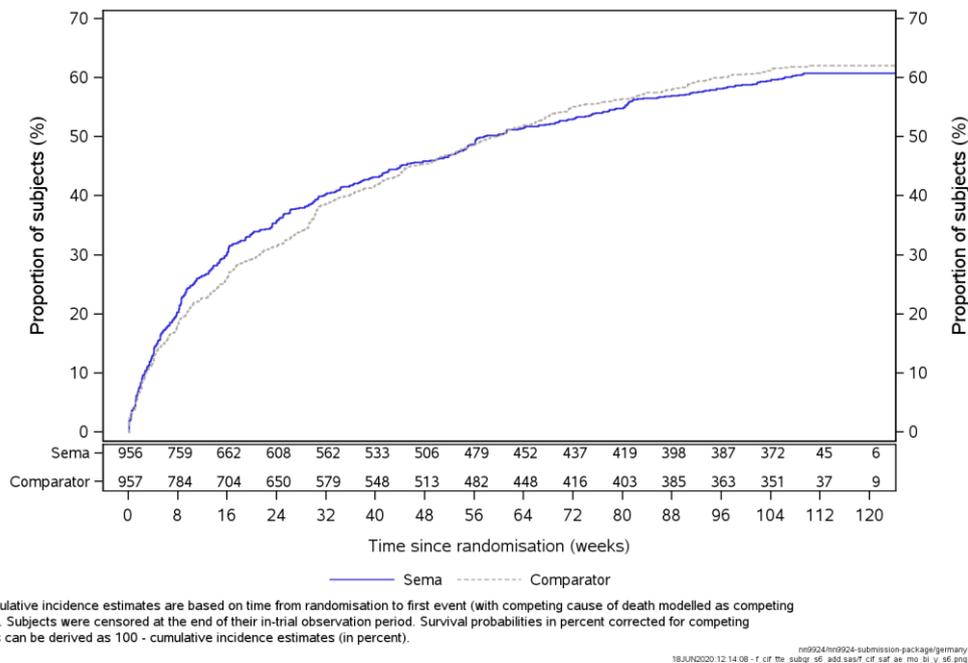


Abbildung 4-171: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten moderaten UE (Baseline-Therapie mit Insulin: ja) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

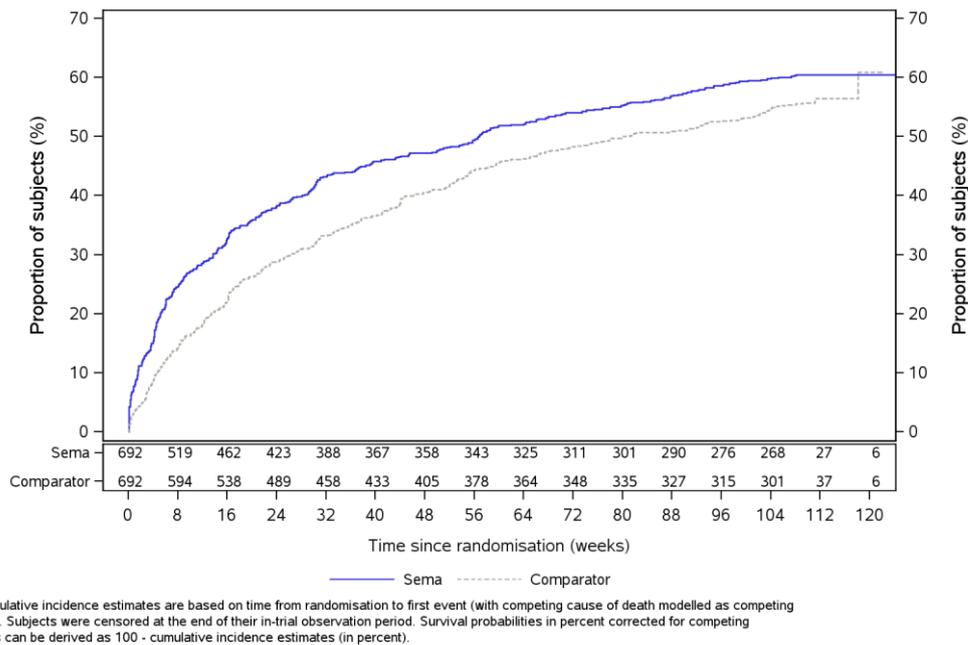


Abbildung 4-172: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten moderaten UE (Baseline-Therapie mit Insulin: nein) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-154: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline-Therapie mit Insulin (ja / nein) für den Endpunkt „schwere UE (Gesamtrate)“ (SUSTAIN 6)

Schwere UE (Gesamtrate) nach Baseline-Insulinbehandlung				
Behandlung	N	n (%)	HR ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0376				
Insulin (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	956	238 (24,9)	0,90 [0,76; 1,08]	0,2528
Placebo	957	266 (27,8)		
Kein Insulin (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	692	169 (24,4)	1,23 [0,99; 1,54]	0,0664
Placebo	692	144 (20,8)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).				
<i>Post-hoc</i> Analyse				

Für den Endpunkt „Schwere UE (Gesamtrate)“ waren die Effektschätzer nach Baseline-Therapie mit oder ohne Insulin statistisch nicht signifikant. Für Patienten, die zu Baseline schon mit Insulin behandelt wurden, zeigte sich für den Endpunkt „Schwere UE“ ein numerischer Vorteil für Semaglutid s.c. + SoC. Für Patienten, die zu Baseline noch nicht Insulin erhielten, zeigte sich ein numerischer Nachteil für Semaglutid. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

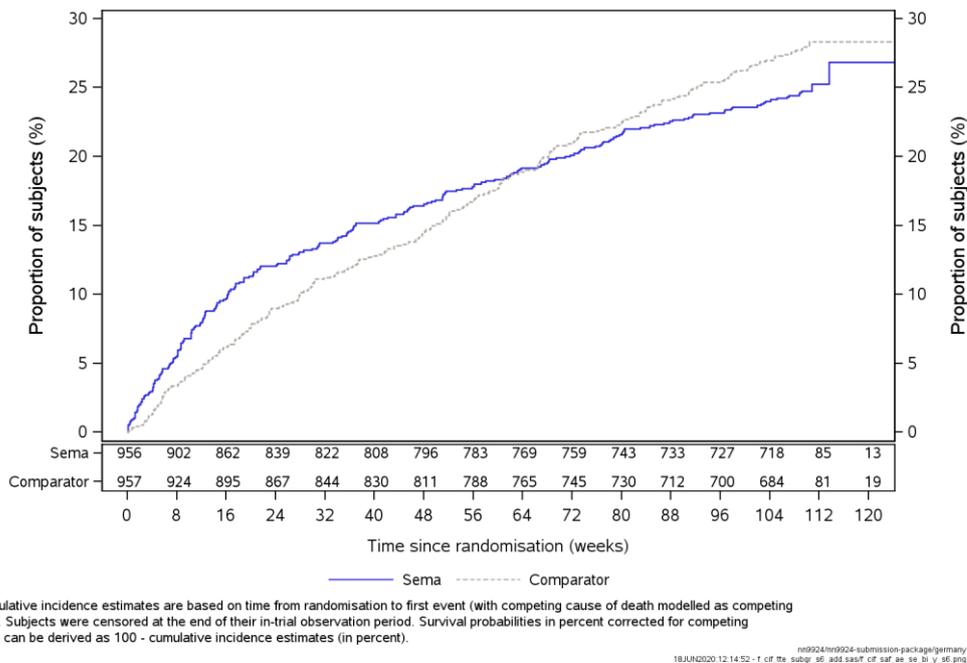


Abbildung 4-173: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten schweren UE (Baseline-Therapie mit Insulin: ja) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

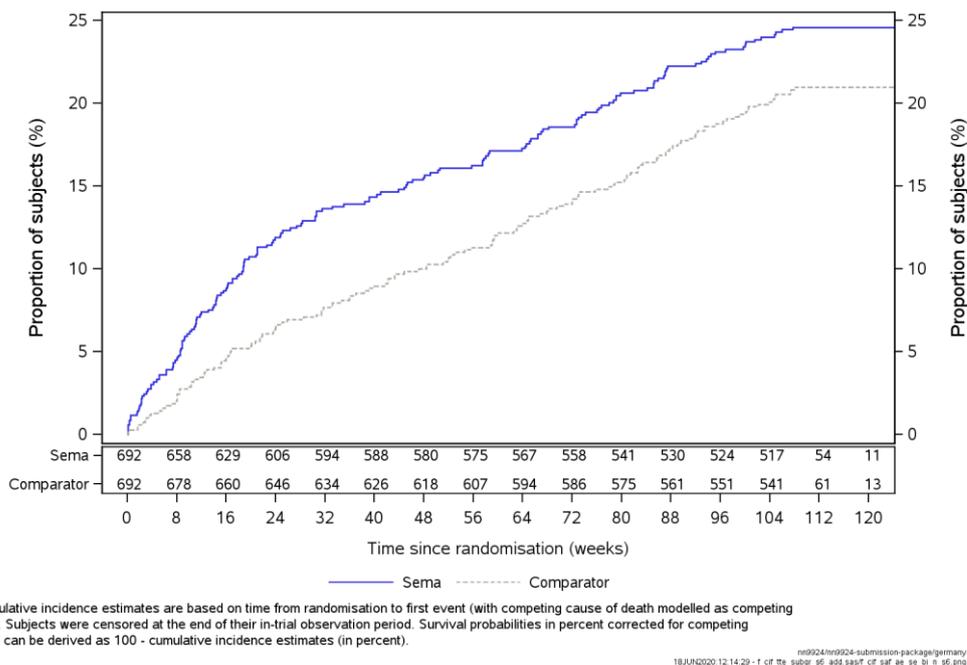


Abbildung 4-174: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten schweren UE (Baseline-Therapie mit Insulin: nein) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

4.3.1.3.3.2.10 Subgruppenanalysen für „unerwünschte Ereignisse nach SOC“

Tabelle 4-155: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 1 (West-Europa / Rest der Welt) für den Endpunkt „SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)“ (SUSTAIN 6)

SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen nach Region (West-Europa)				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0134				
West-Europa (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	228	71 (31,1)	1,87 [1,27; 2,77]	0,0016
Placebo	205	39 (19,0)		
Rest der Welt (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.420	375 (26,4)	1,11 [0,96; 1,28]	0,1700
Placebo	1.444	356 (24,7)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).				
<i>Post-hoc</i> Analyse				

Für den Endpunkt „SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ waren die Effektschätzer nach Region 1 gleichgerichtet. Die Behandlungsdifferenz zwischen Semaglutid s.c. + SoC und Placebo + SoC ist für die Gruppe der West-Europa-Länder signifikant, während die Behandlungsdifferenz in der Gruppe der Länder der Rest der Welt nicht signifikant ist. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region ausgegangen.

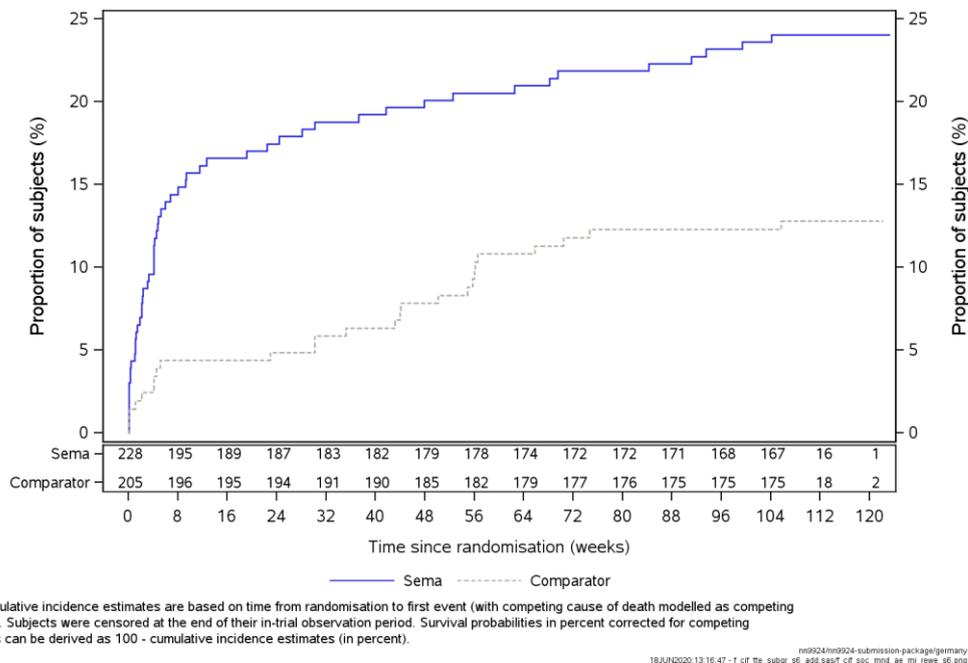


Abbildung 4-175: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Region 1: West-Europa) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

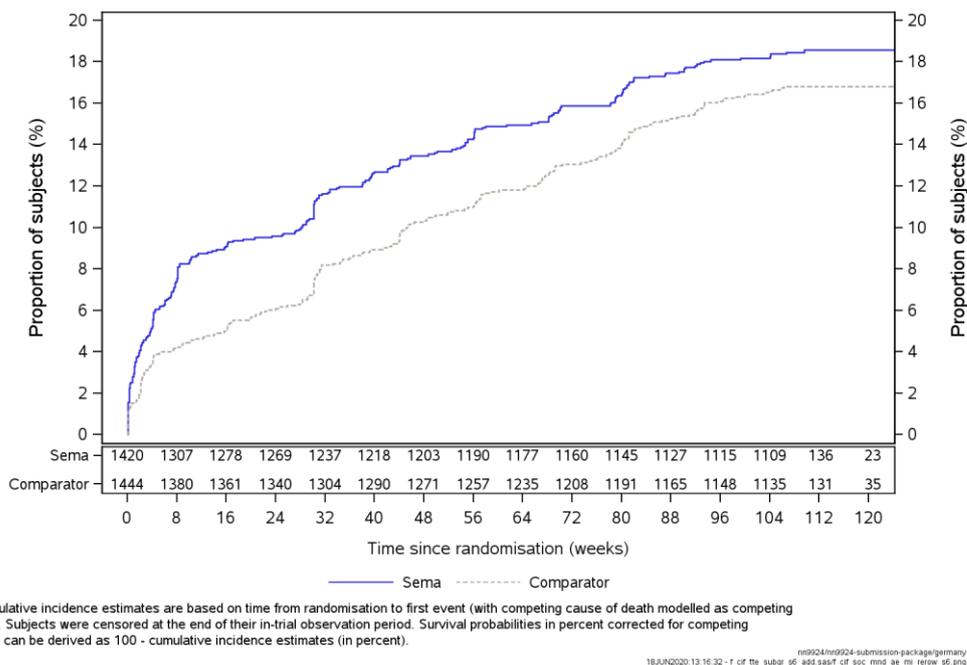


Abbildung 4-176: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Region 1: Rest der Welt) (SUSTAIN 6, FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-156: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Krankheitsschwere (Baseline HbA_{1c}) für den Endpunkt „SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SUSTAIN 6)

SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen nach Krankheitsschwere (HbA _{1c})				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0356				
< 8,0 % (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	595	155 (26,1)	1,45 [1,14; 1,84]	0,0022
Placebo	628	121 (19,3)		
≥ 8,0 % (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.053	291 (27,6)	1,06 [0,90; 1,25]	0,4723
Placebo	1.021	274 (26,8)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).				
<i>Post-hoc</i> Analyse				

Für den Endpunkt „SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ waren die Effektschätzer nach Krankheitsschwere nicht gleichgerichtet. Die Behandlungsdifferenz zwischen Semaglutid s.c. + SoC und Placebo + SoC ist für die Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 8,0 % signifikant, während die Behandlungsdifferenz für die Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≥ 8,0 % nicht signifikant ist. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region ausgegangen.

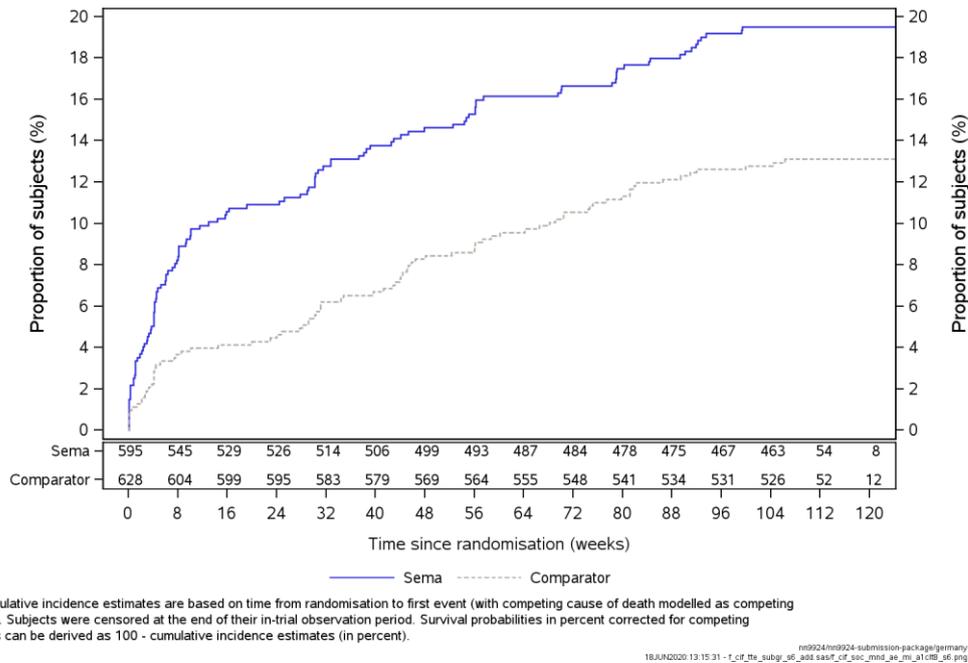


Abbildung 4-177: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Krankheitsschwere: < 8,0 %) (FAS, *in-trial*)

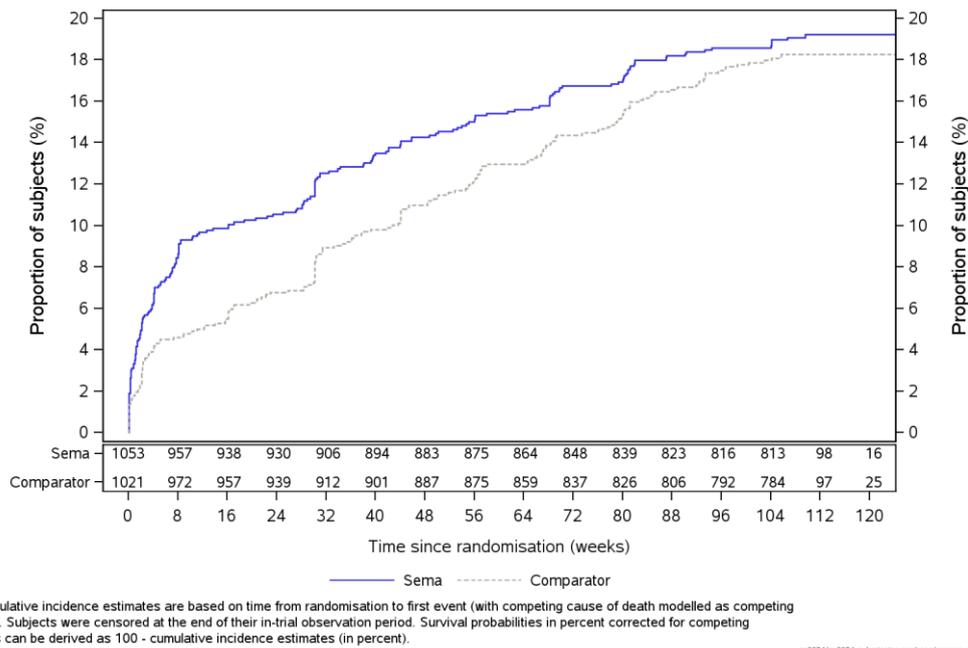


Abbildung 4-178: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Krankheitsschwere: $\geq 8,0\%$) (FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-157: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline GFR für das SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (SUSTAIN 6)

SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen nach Baseline GFR				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0356				
GFR < 30 mL/min/1,73 m² (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	46	1 (2,2)	0,07 [0,01; 0,51]	0,0090
Placebo	61	17 (27,9)		
GFR ≥ 30 mL/min/1,73 m² (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.602	269 (16,8)	0,84 [0,72; 0,99]	0,0391
Placebo	1.588	310 (19,5)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. 2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).				
<i>Post-hoc</i> Analyse				

Für das SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ waren die Effektschätzer nach Krankheitsschwere gleichgerichtet. Sowohl für Patienten mit einer GFR < 30 mL/min/1,73 m² also auch für Patienten mit einer GFR ≥ 30 mL/min/1,73 m² zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid s.c.. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region ausgegangen.

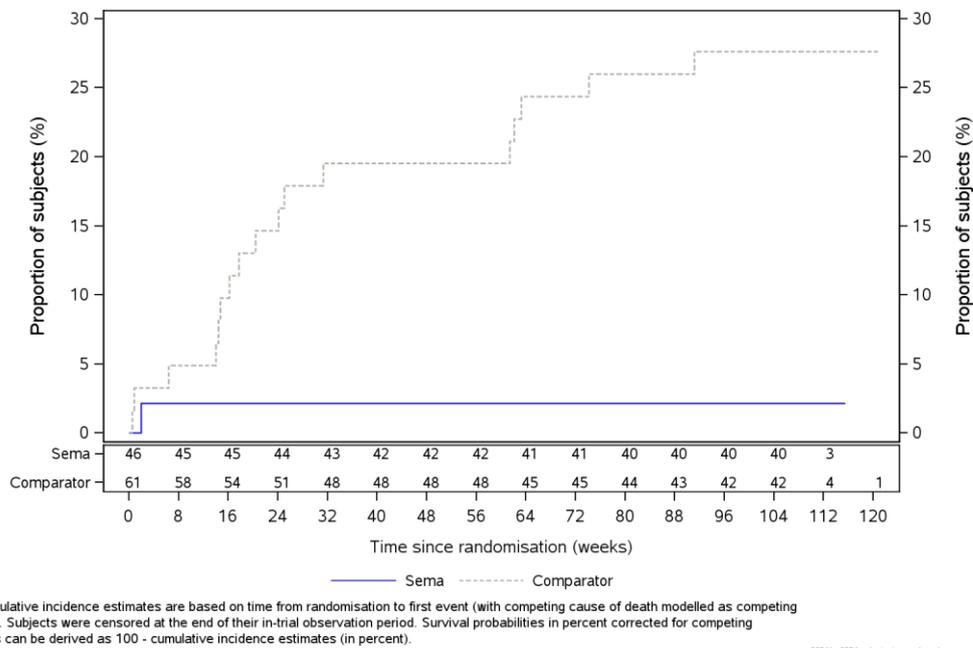


Abbildung 4-179: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (GFR: < 30 mL/min/1,73 m²) (FAS, *in-trial*)

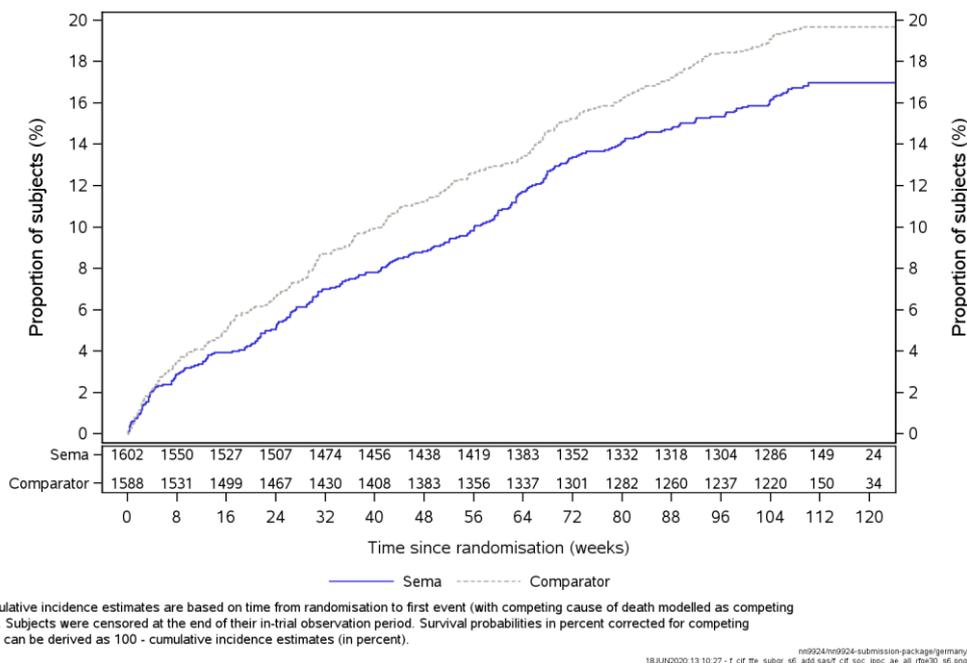


Abbildung 4-180: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (GFR: ≥ 30 mL/min/1,73 m²) (FAS, *in-trial*)

4.3.1.3.3.2.11 Subgruppenanalysen für „unerwünschte Ereignisse nach PT“

Tabelle 4-158: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht für den PT „Abdominale Beschwerden“ (SUSTAIN 6)

Abdominale Beschwerden nach Geschlecht				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0328				
Weiblich (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	635	31 (4,9)	1,35 [0,79; 2,30]	0,2711
Placebo	660	24 (3,6)		
Männlich (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.013	43 (4,2)	3,29 [1,77; 6,11]	0,0002
Placebo	989	13 (1,3)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor. 2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe). Post-hoc Analyse				

Für den PT „Abdominale Beschwerden“ waren die Effektschätzer nach Geschlecht gleichgerichtet. Die Behandlungsdifferenz zwischen Semaglutid s.c. + SoC und Placebo + SoC ist für Männer signifikant, während die Behandlungsdifferenz für Frauen nicht signifikant ist. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ausgegangen.

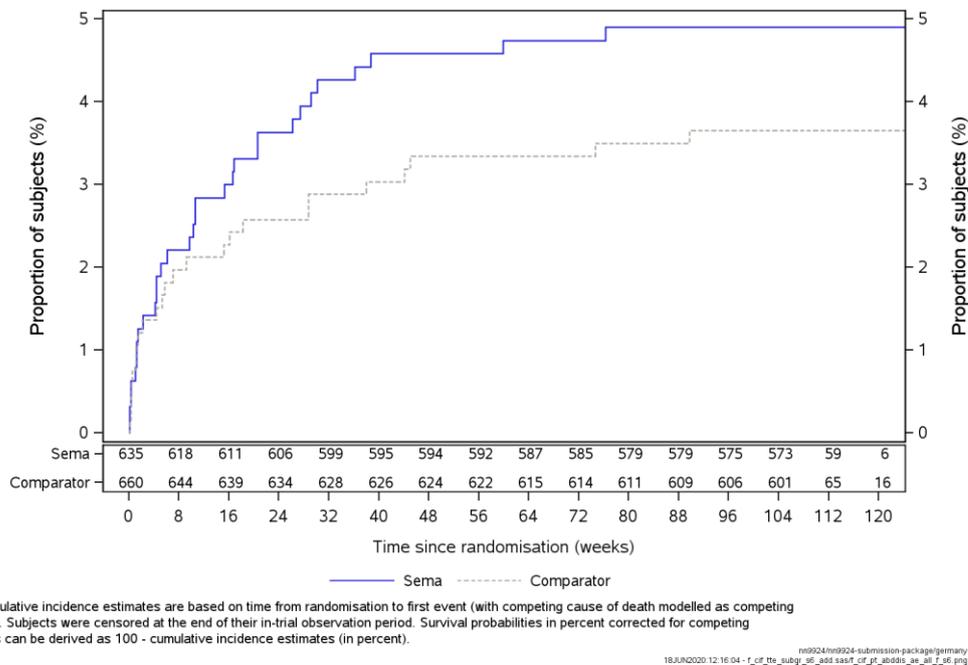


Abbildung 4-181: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Abdominale Beschwerden (Weiblich) (FAS, *in-trial*)

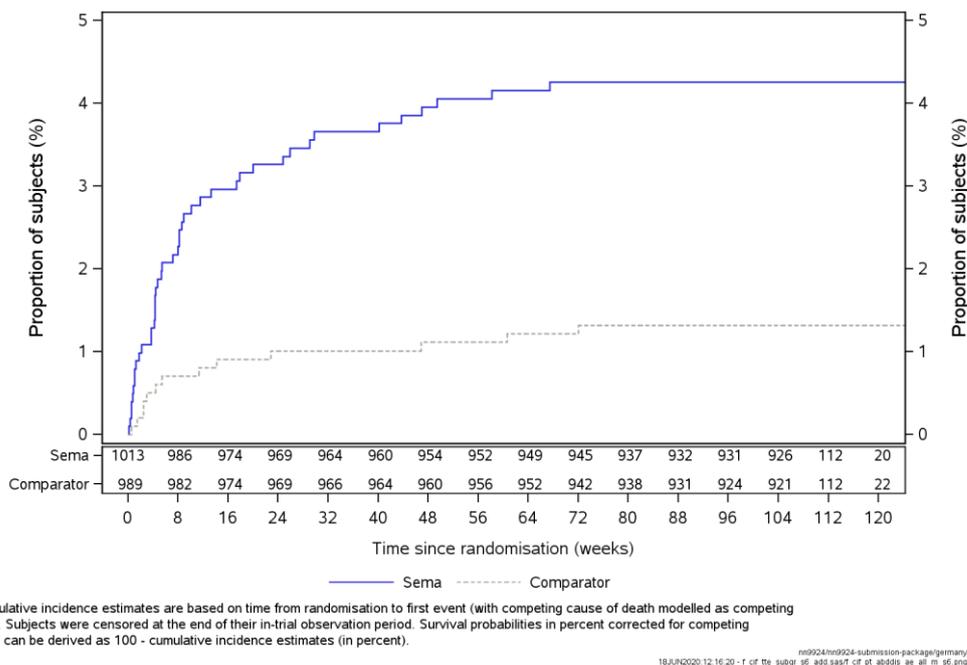


Abbildung 4-182: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Abdominale Beschwerden (Männlich) (FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-159: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 2 für den PT „Abdominale Beschwerden“ (SUSTAIN 6)

Abdominale Beschwerden nach Region 2				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0277				
OECD (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.174	72 (6,1)	2,30 [1,51; 3,50]	0,0001
Placebo	1.136	31 (2,7)		
Nicht-OECD (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	474	2 (0,4)	0,36 [0,07; 1,77]	0,2082
Placebo	513	6 (1,2)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).				
<i>Post-hoc</i> Analyse				

Für den PT „Abdominale Beschwerden“ waren die Effektschätzer nach Region 2 nicht gleichgerichtet. Die Behandlungsdifferenz zwischen Semaglutid s.c. + SoC und Placebo + SoC ist für Patienten aus OECD-Ländern signifikant zuungunsten von Semaglutid s.c., während die Behandlungsdifferenz für Patienten, die nicht aus OECD-Ländern stammen, nicht signifikant ist. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region 2 ausgegangen.

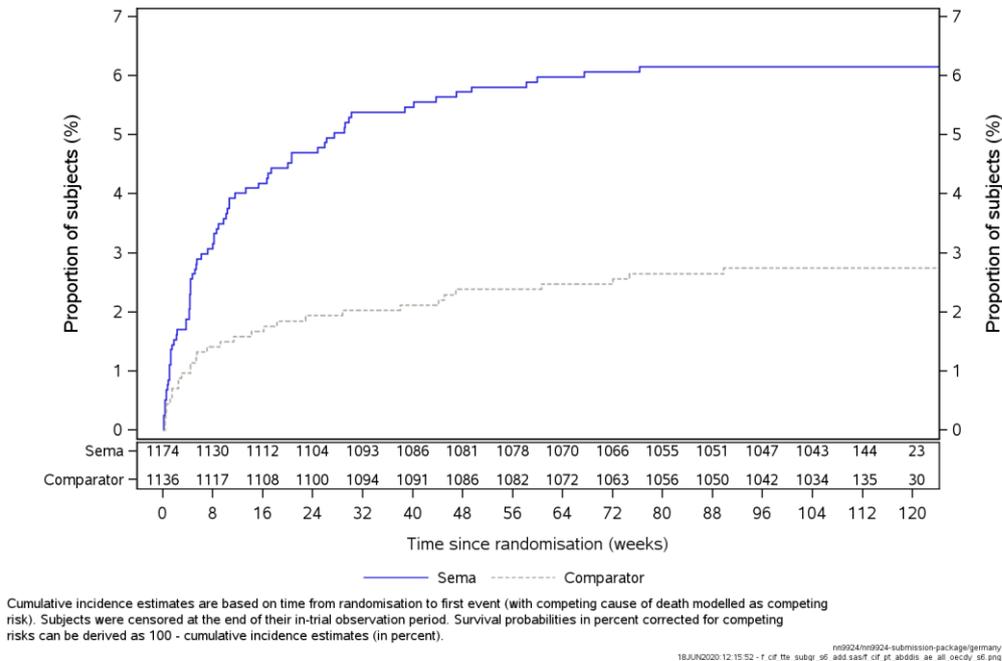


Abbildung 4-183: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Abdominale Beschwerden (OECD) (FAS, *in-trial*)

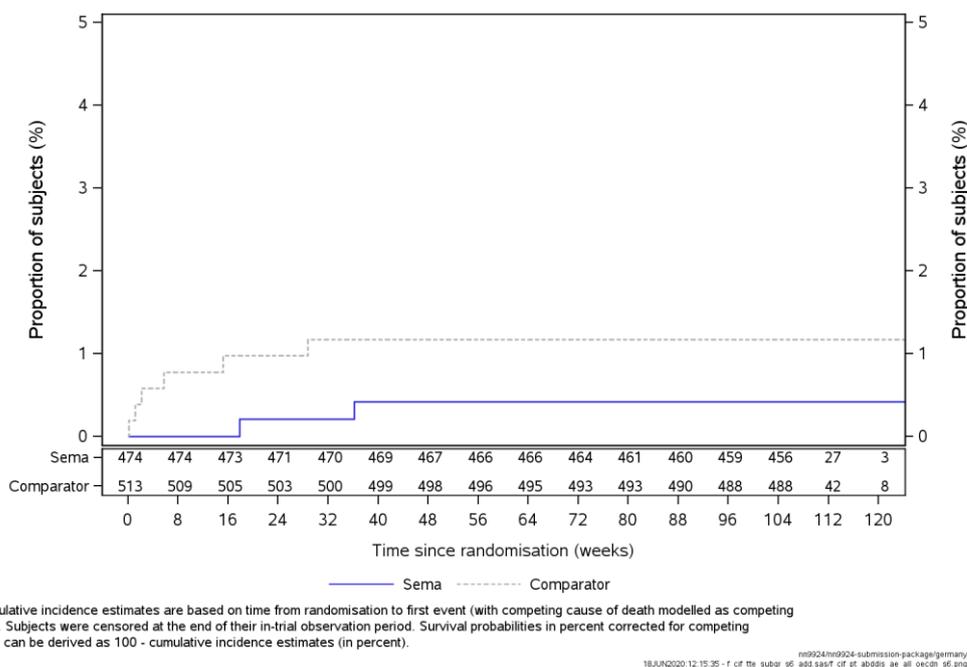
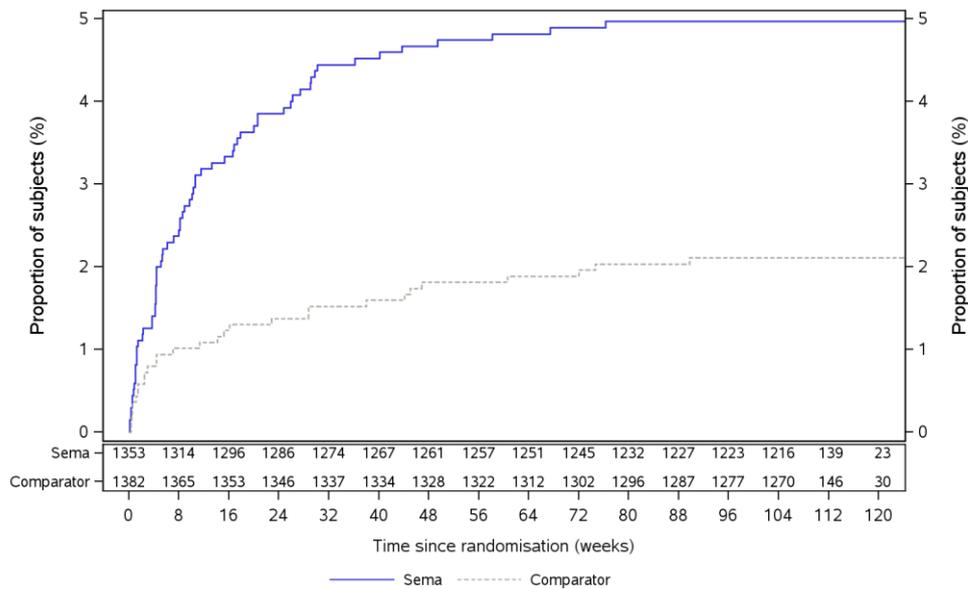


Abbildung 4-184: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Abdominale Beschwerden (Nicht-OECD) (FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-160: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline CV Erkrankung für den PT „Abdominale Beschwerden“ (SUSTAIN 6)

Abdominale Beschwerden nach Baseline CV Erkrankung				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0479				
Klinisch (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.353	67 (5,0)	2,40 [1,55; 3,71]	< 0,0001
Placebo	1.382	29 (2,1)		
Subklinisch (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	295	7 (2,4)	0,79 [0,29; 2,17]	0,6439
Placebo	267	8 (3,0)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).				
<i>Post-hoc</i> Analyse				

Für den PT „Abdominale Beschwerden“ waren die Effektschätzer nach Baseline CV Erkrankung nicht gleichgerichtet. Die Behandlungsdifferenz zwischen Semaglutid s.c. + SoC und Placebo + SoC ist für Patienten mit klinischer CV Erkrankung zur Baseline signifikant zuungunsten von Semaglutid s.c., während die Behandlungsdifferenz für Patienten, die nur eine subklinische CV Erkrankung zur Baseline aufwiesen, nicht signifikant ist. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Baseline CV Erkrankung ausgegangen.



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

m0324/m0322a-submission-packager/germany
18.JUN.2020 12:15:15 - r_of_the_subgr_06_004_sas/r_of_of_06085_06_all_c0613_06_010

Abbildung 4-185: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Abdominale Beschwerden (klinisch) (FAS, *in-trial*)

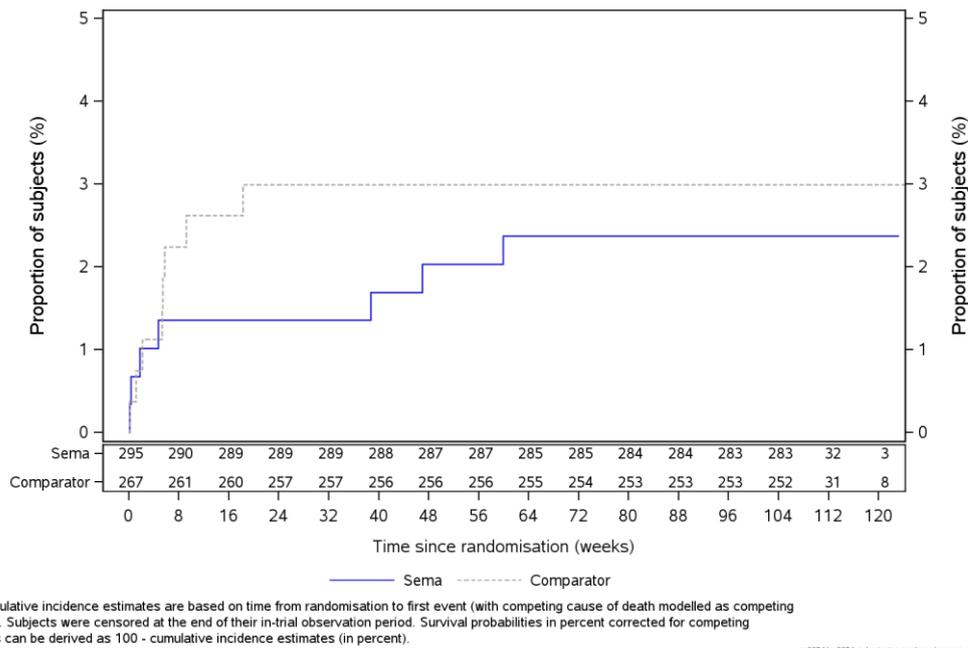


Abbildung 4-186: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Abdominale Beschwerden (subklinisch) (FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-161: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 2 für den PT „Brustkorbschmerz“ (SUSTAIN 6)

Brustkorbschmerz nach Region 2				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0248				
OECD (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.174	11 (0,9)	0,35 [0,18; 0,70]	0,0030
Placebo	1.136	30 (2,6)		
Nicht-OECD (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	474	5 (1,1)	2,70 [0,52; 13,93]	0,2348
Placebo	513	2 (0,4)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).				
<i>Post-hoc</i> Analyse				

Für den PT „Brustkorbschmerz“ waren die Effektschätzer nach Region 2 nicht gleichgerichtet. Die Behandlungsdifferenz zwischen Semaglutid s.c. + SoC und Placebo + SoC ist für Patienten aus OECD-Ländern signifikant zugunsten von Semaglutid s.c., während die Behandlungsdifferenz für Patienten, die nicht aus OECD-Ländern stammen, nicht signifikant ist. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region 2 ausgegangen.

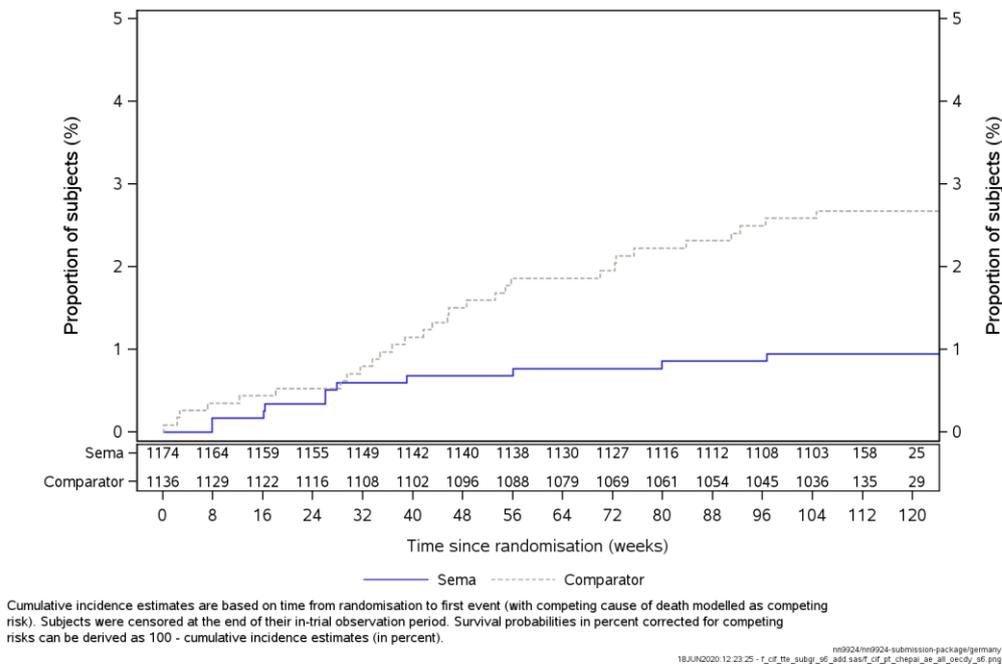


Abbildung 4-187: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Brustkorbschmerzen“ (OECD) (FAS, *in-trial*)

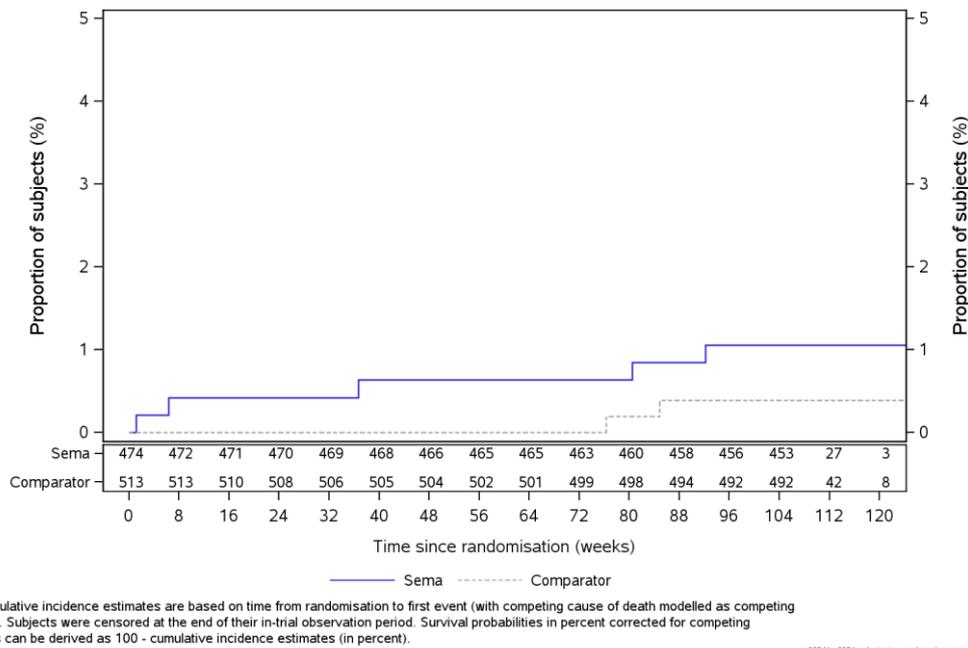


Abbildung 4-188: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Brustkorbschmerzen“ (Nicht-OECD) (FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Krankheitsschwere (Baseline HbA_{1c}) für den PT „Depression“ (SUSTAIN 6)

Depression nach Krankheitsschwere (HbA _{1c})				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0452				
< 8,0 % (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	595	20 (3,4)	1,00 [0,54; 1,85]	0,9944
Placebo	628	21 (3,3)		
≥ 8,0 % (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	1.053	31 (2,9)	2,53 [1,30; 4,92]	0,0064
Placebo	1.021	12 (1,2)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).				
<i>Post-hoc</i> Analyse				

Für den PT „Depression“ waren die Effektschätzer nach Krankheitsschwere gleichgerichtet. Die Behandlungsdifferenz zwischen Semaglutid s.c. + SoC und Placebo + SoC ist für die Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 8,0 % nicht signifikant, während die Behandlungsdifferenz für die Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≥ 8,0 % statistisch signifikant zuungunsten von Semaglutid s.c. ist. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsschwere ausgegangen.

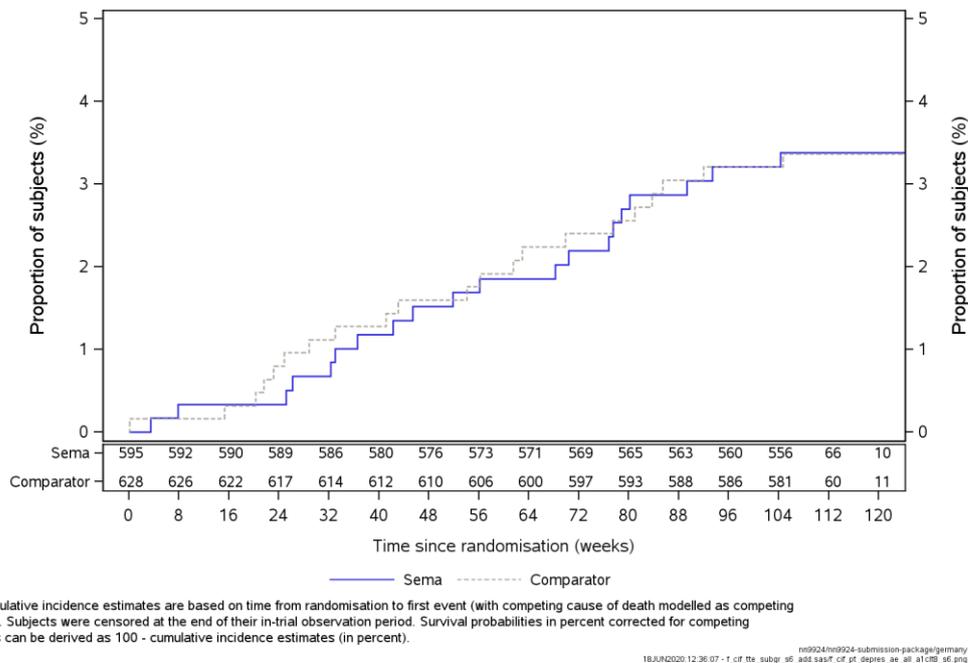


Abbildung 4-189: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Depression“ (Krankheitsschwere: < 8,0 %) (FAS, *in-trial*)

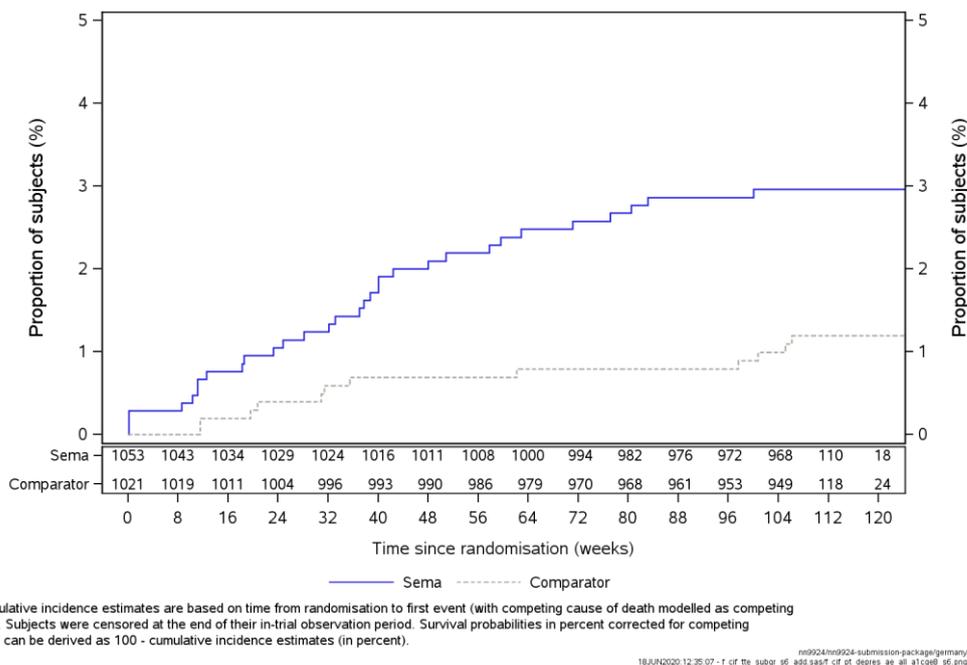


Abbildung 4-190: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Depression“ (Krankheitsschwere: $\geq 8,0\%$) (FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-163: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den PT „Obstipation“ (SUSTAIN 6)

Obstipation nach Behandlungsdosis				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0377				
0,5 mg Behandlungsdosis (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	826	47 (5,7)	1,25 [0,81; 1,92]	0,3072
Placebo	824	38 (4,6)		
1,0 mg Behandlungsdosis (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	822	80 (9,7)	2,31 [1,56; 3,43]	< 0,0001
Placebo	825	36 (4,4)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).				
<i>Post-hoc</i> Analyse				

Für den PT „Obstipation“ waren die Effektschätzer nach Behandlungsdosis gleichgerichtet. Sowohl unter der Therapie mit 0,5 mg Semaglutid s.c. als auch 1,0 mg Semaglutid s.c. zeigte sich bezüglich des Auftretens des PT „Obstipation“ ein Nachteil gegenüber Placebo, wobei dieser nur unter der Therapie mit 1,0 mg Semaglutid s.c. statistisch signifikant ist. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes durch die Behandlungsdosis ausgegangen.

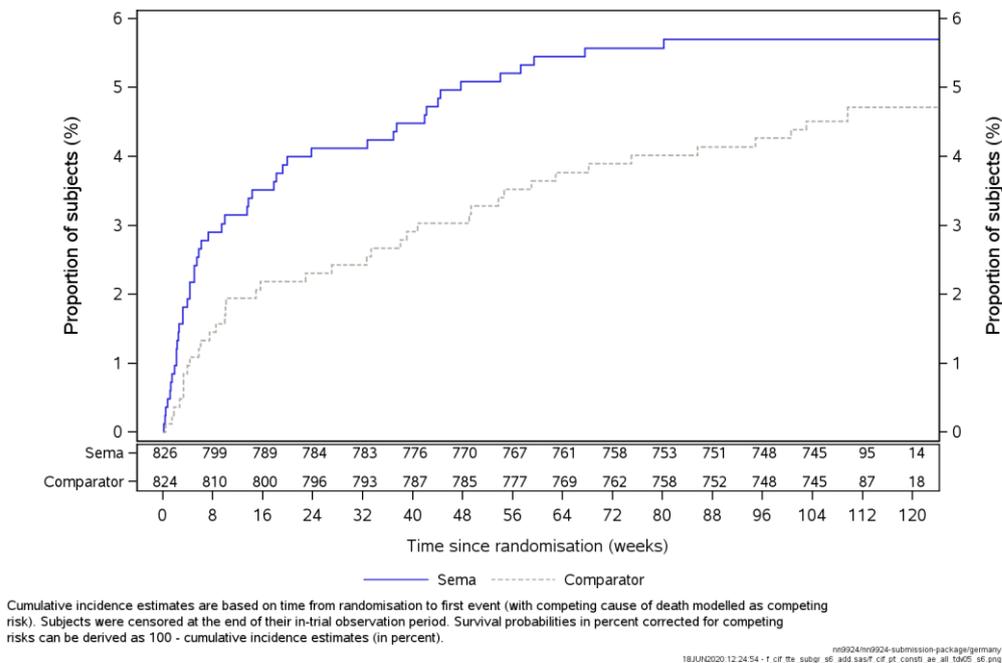


Abbildung 4-191: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Obstipation“ (0,5 mg Semaglutid s.c.) (FAS, *in-trial*)

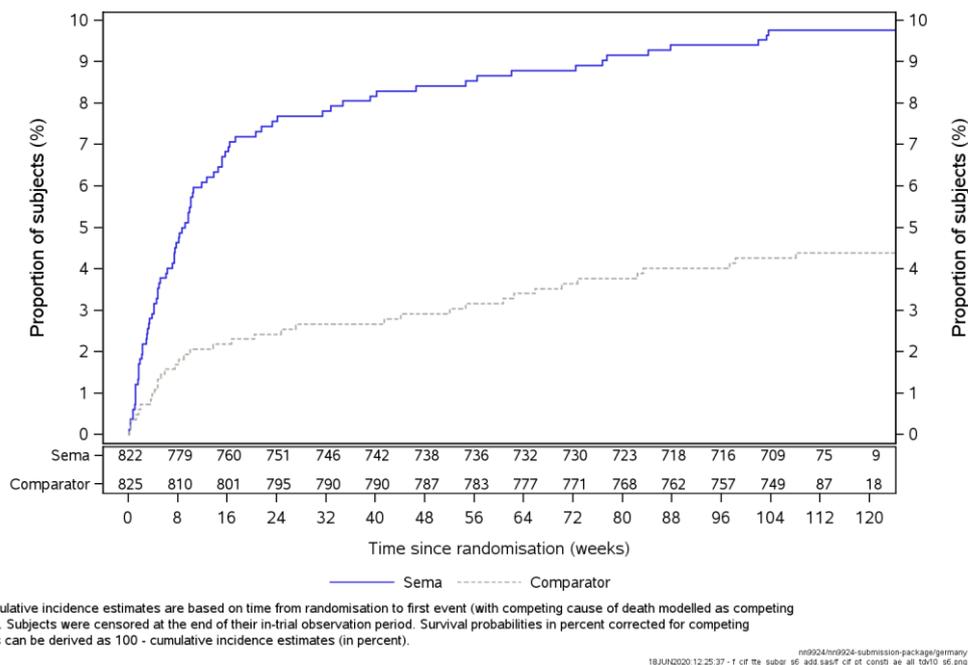


Abbildung 4-192: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Obstipation“ (1,0 mg Semaglutid s.c.) (FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-164: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den PT „Flatulenz“ (SUSTAIN 6)

Flatulenz nach Behandlungsdosis				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0377				
0,5 mg Behandlungsdosis (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	826	17 (2,1)	1,55 [0,72; 3,30]	0,2596
Placebo	824	11 (1,3)		
1,0 mg Behandlungsdosis (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	822	31 (3,8)	5,28 [2,20; 12,65]	0,0002
Placebo	825	6 (0,7)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).				
<i>Post-hoc</i> Analyse				

Für den PT „Flatulenz“ waren die Effektschätzer nach Behandlungsdosis gleichgerichtet. Sowohl unter der Therapie mit 0,5 mg Semaglutid s.c. als auch 1,0 mg Semaglutid s.c. zeigte sich bezüglich des Auftretens des PT „Flatulenz“ ein Nachteil gegenüber Placebo, wobei dieser nur unter der Therapie mit 1,0 mg Semaglutid s.c. statistisch signifikant ist. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes durch die Behandlungsdosis ausgegangen.

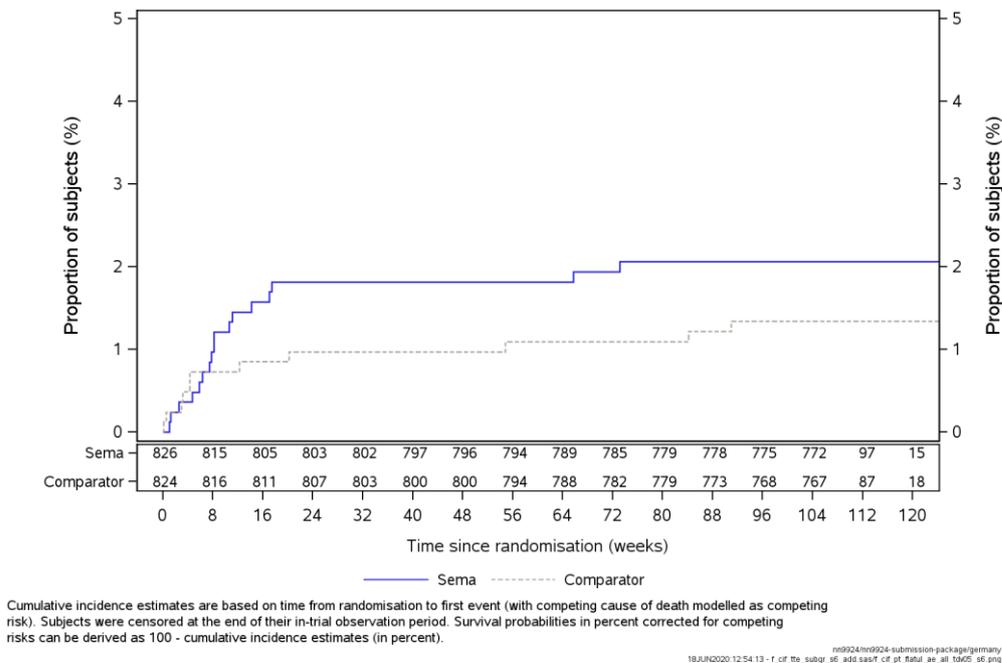
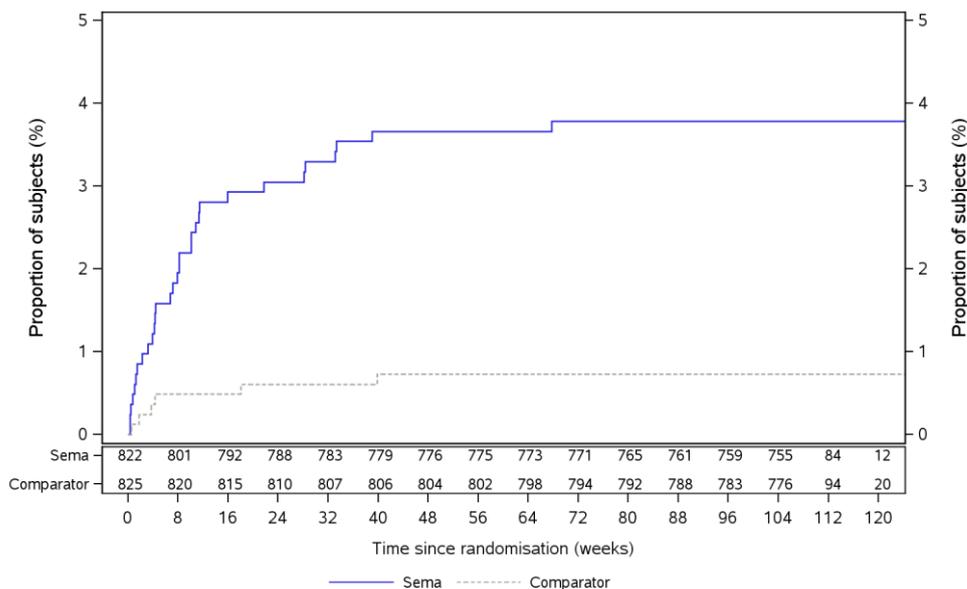


Abbildung 4-193: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Flatulenz“ (0,5 mg Semaglutid s.c.) (FAS, *in-trial*)



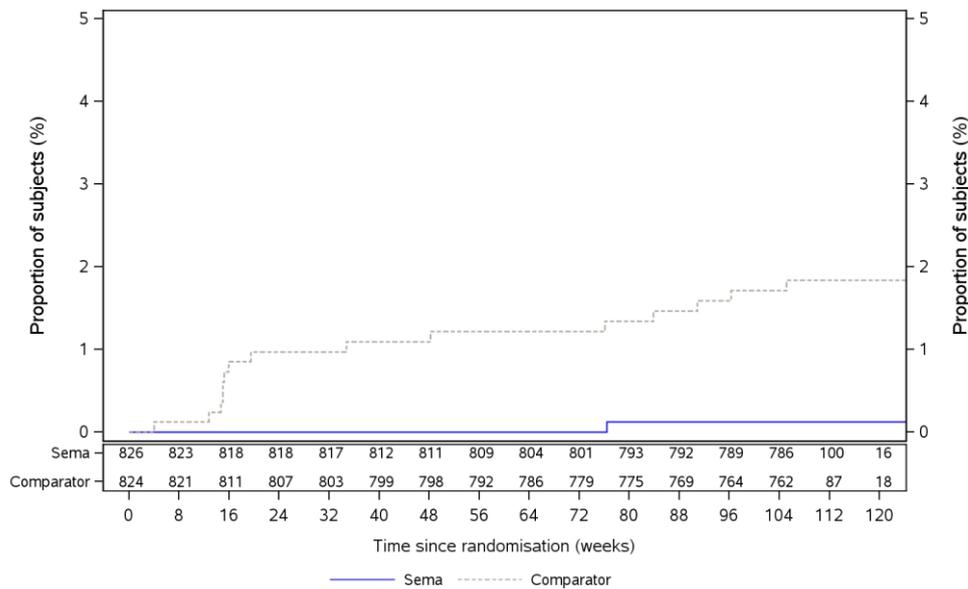
Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

Abbildung 4-194: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Flatulenz“ (1,0 mg Semaglutid s.c.) (FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-165: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den PT „Rhinitis“ (SUSTAIN 6)

Rhinitis nach Behandlungsdosis				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0061				
0,5 mg Behandlungsdosis (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	826	1 (0,1)	0,07 [0,01; 0,50]	0,0084
Placebo	824	15 (1,8)		
1,0 mg Behandlungsdosis (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	822	5 (0,6)	2,52 [0,49; 12,97]	0,2699
Placebo	825	2 (0,2)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).				
<i>Post-hoc</i> Analyse				

Für den PT „Rhinitis“ waren die Effektschätzer nach Behandlungsdosis nicht gleichgerichtet. Unter der Therapie mit 0,5 mg Semaglutid s.c. zeigte sich bezüglich des Auftretens des PT „Rhinitis“ ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo. Unter der Therapie mit 1,0 mg Semaglutid s.c. zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes durch die Behandlungsdosis ausgegangen.



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).

m3924/m3924-submission-package/germany
18JUN2020 13:31:14 - f_of_the_subgr_06_add_sas7_ct_of_thint_06_all_00605_06.png

Abbildung 4-195: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Rhinitis“ (0,5 mg Semaglutid s.c.) (FAS, *in-trial*)

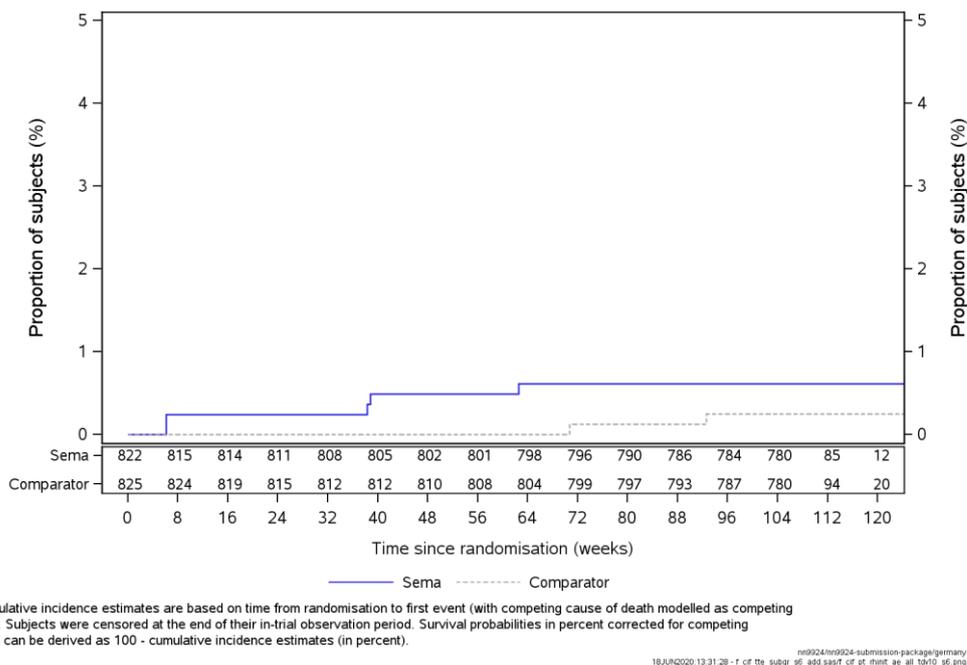


Abbildung 4-196: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Rhinitis“ (1,0 mg Semaglutid s.c.) (FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-166: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den PT „Erbrechen“ (SUSTAIN 6)

Erbrechen nach Behandlungsdosis				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0231				
0,5 mg Behandlungsdosis (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	826	87 (10,5)	2,08 [1,45; 3,00]	< 0,0001
Placebo	824	43 (5,2)		
1,0 mg Behandlungsdosis (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	822	122 (14,8)	3,84 [2,62; 5,61]	< 0,0001
Placebo	825	34 (4,1)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).				
<i>Post-hoc</i> Analyse				

Für den PT „Erbrechen“ waren die Effektschätzer nach Behandlungsdosis gleichgerichtet. Sowohl unter der Therapie mit 0,5 mg Semaglutid s.c. als auch unter der Therapie mit 1,0 mg Semaglutid s.c. zeigte sich bezüglich des Auftretens des PT „Erbrechen“ ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Placebo. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes durch die Behandlungsdosis ausgegangen.

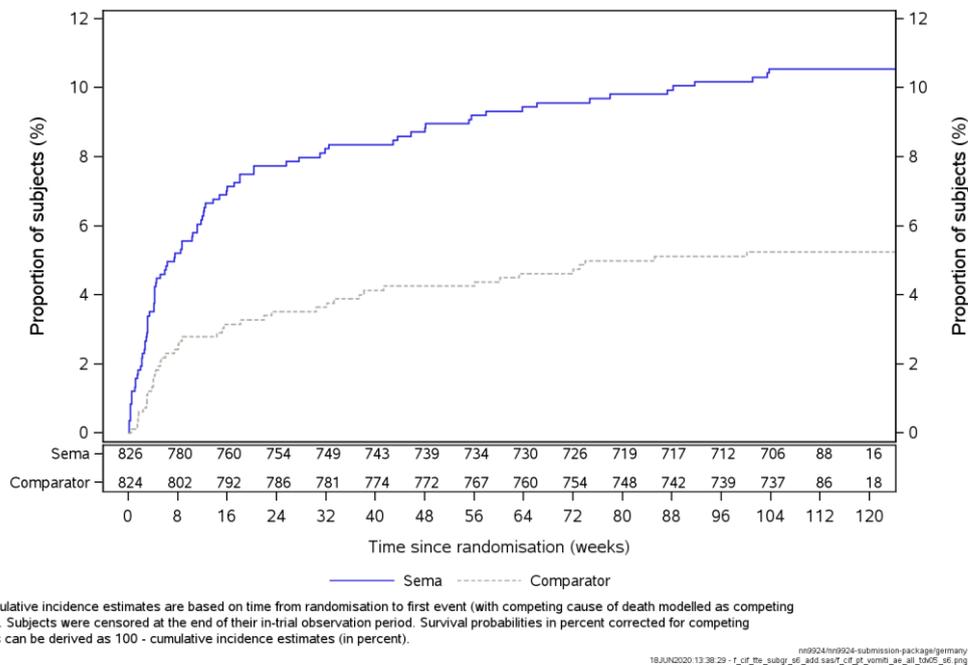


Abbildung 4-197: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Erbrechen“ (0,5 mg Semaglutid s.c.) (FAS, *in-trial*)

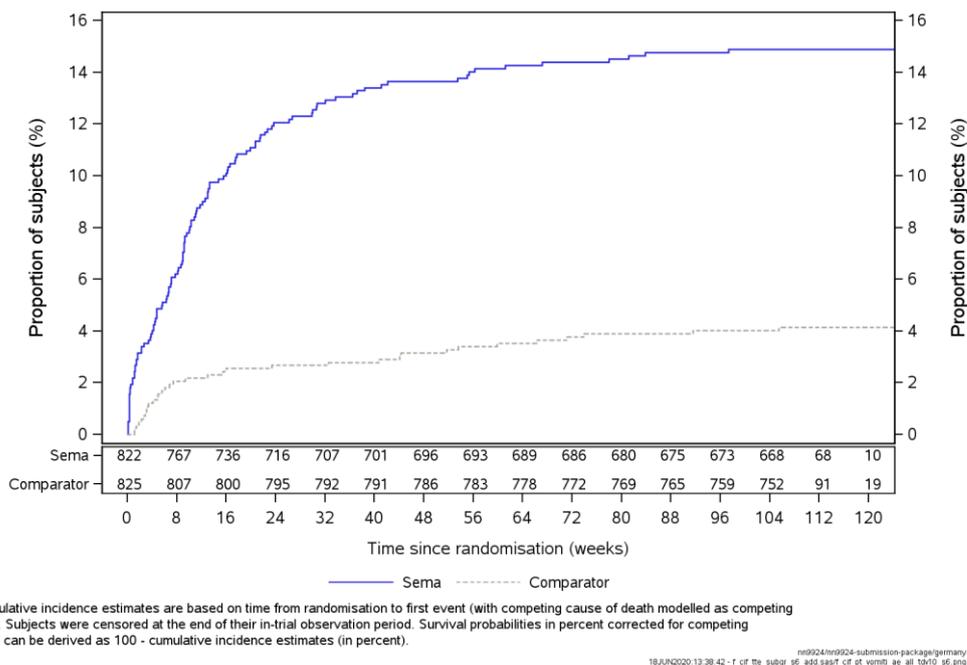


Abbildung 4-198: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Erbrechen“ (1,0 mg Semaglutid s.c.) (FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-167: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Behandlungsdosis (0,5 mg / 1,0 mg) für den PT „Schlaflosigkeit“ (SUSTAIN 6)

Schlaflosigkeit nach Behandlungsdosis				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0035				
0,5 mg Behandlungsdosis (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	826	15 (1,8)	0,83 [0,42; 1,64]	0,5916
Placebo	824	18 (2,2)		
1,0 mg Behandlungsdosis (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	822	26 (3,2)	4,41 [1,82; 10,71]	0,0011
Placebo	825	6 (0,7)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).				
<i>Post-hoc</i> Analyse				

Für den PT „Schlaflosigkeit“ waren die Effektschätzer nach Behandlungsdosis nicht gleichgerichtet. Unter der Therapie mit 0,5 mg Semaglutid s.c. zeigte sich bezüglich des Auftretens des PT „Schlaflosigkeit“ kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Unter der Therapie mit 1,0 mg Semaglutid s.c. zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Semaglutid. Es wird nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes durch die Behandlungsdosis ausgegangen.

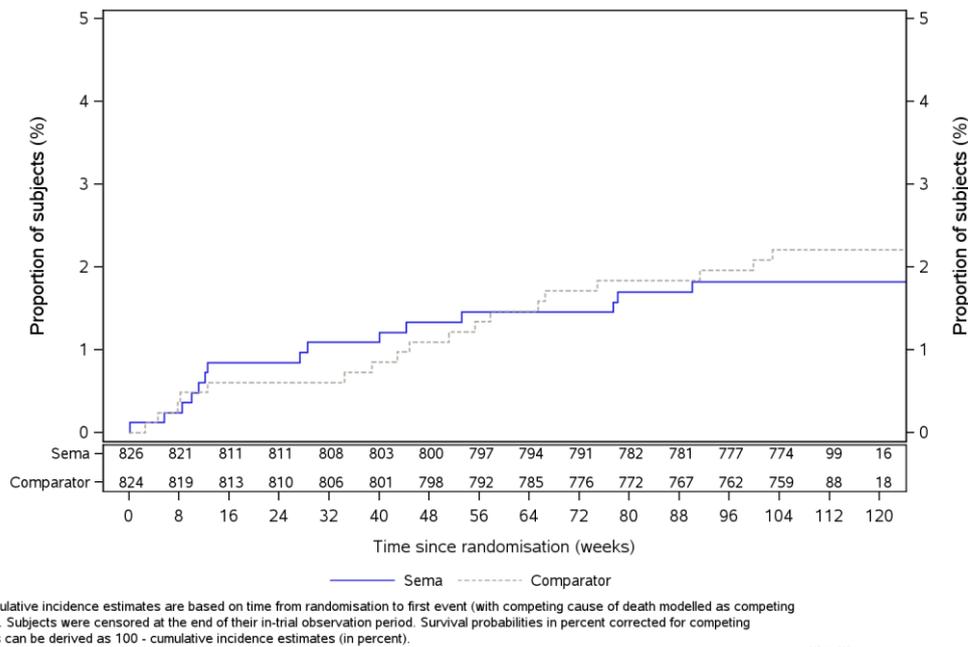


Abbildung 4-199: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Schlaflosigkeit“ (0,5 mg Semaglutid s.c.) (FAS, *in-trial*)

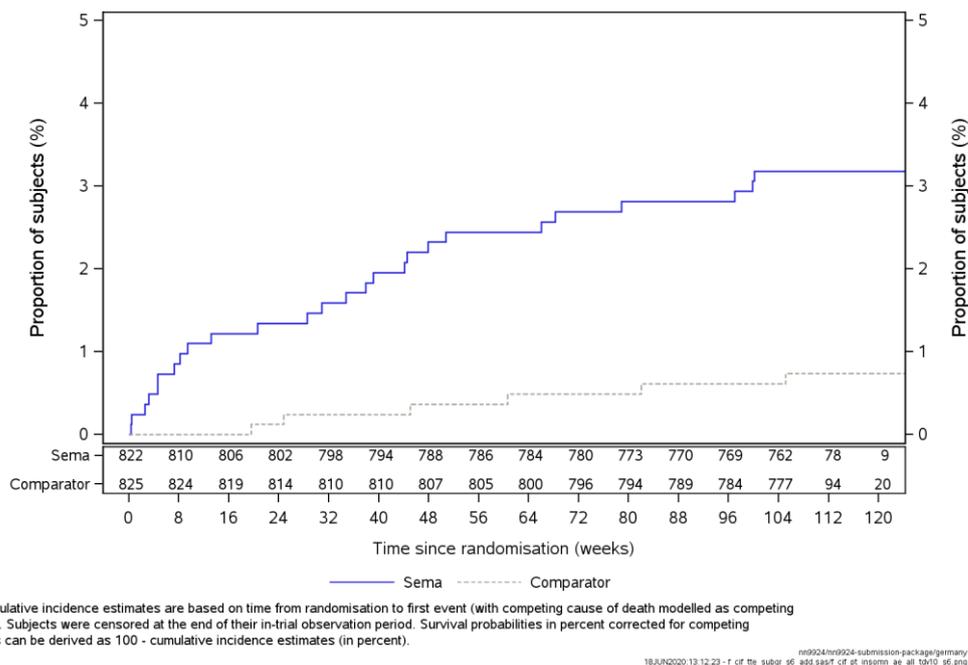


Abbildung 4-200: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Schlaflosigkeit“ (1,0 mg Semaglutid s.c.) (FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-168: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline Therapie mit Insulin für den PT „Schlaflosigkeit“ (SUSTAIN 6)

Schlaflosigkeit nach Baseline Therapie mit Insulin				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0411				
Kein Insulin (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	692	21 (3,0)	3,54 [1,43; 8,77]	0,0063
Placebo	692	6 (0,9)		
Insulin (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	956	20 (2,1)	1,11 [0,59; 2,11]	0,7391
Placebo	957	18 (1,9)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).				
<i>Post-hoc</i> Analyse				

Für den PT „Schlaflosigkeit“ waren die Effektschätzer nach Baseline Therapie mit Insulin gleichgerichtet. Unter der Therapie mit Insulin zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Unter der Therapie ohne Insulin zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Semaglutid. Es wird nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes durch die Baseline Therapie mit Insulin ausgegangen.

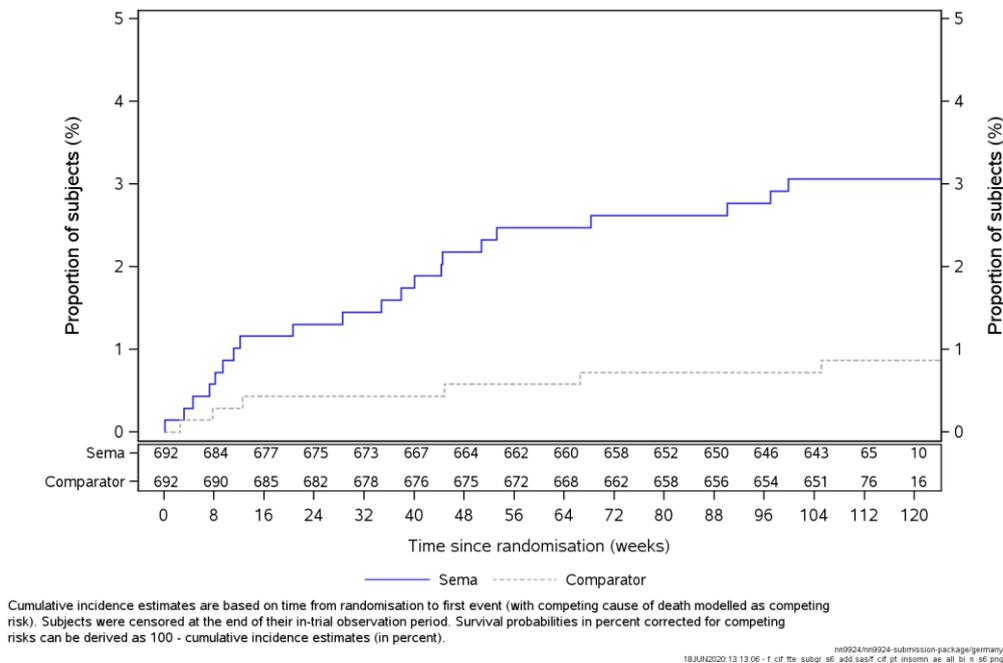


Abbildung 4-201: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Schlaflosigkeit“ (Kein Insulin) (FAS, *in-trial*)

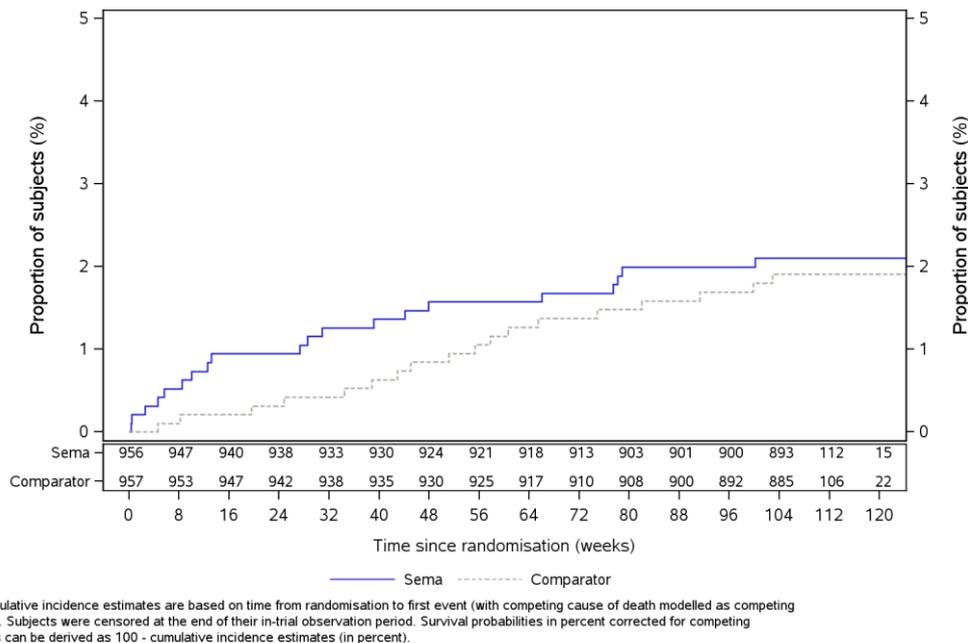


Abbildung 4-202: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Schlaflosigkeit“ (Insulin) (FAS, *in-trial*)

Tabelle 4-169: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Alter für den PT „Übelkeit“ (SUSTAIN 6)

Übelkeit nach Alter				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert
Interaktions-p-Wert²: 0,0456				
< 65 Jahre (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	855	156 (18,2)	2,20 [1,67; 2,90]	< 0,0001
Placebo	844	74 (8,8)		
≥ 65 Jahre (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid s.c.	793	167 (21,1)	3,35 [2,47; 4,55]	< 0,0001
Placebo	805	55 (6,8)		
1: Hazard-Ratio und 95 % KI berechnet mittels Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Regressionsmodells mit Behandlungsarm als festem Faktor.				
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).				
<i>Post-hoc</i> Analyse				

Für den PT „Übelkeit“ waren die Effektschätzer nach Alter gleichgerichtet. Für beide Altersgruppen zeigte sich bezüglich des Auftretens des PT „Übelkeit“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Semaglutid. Es wird daher nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffektes durch die Behandlungsdosis ausgegangen.

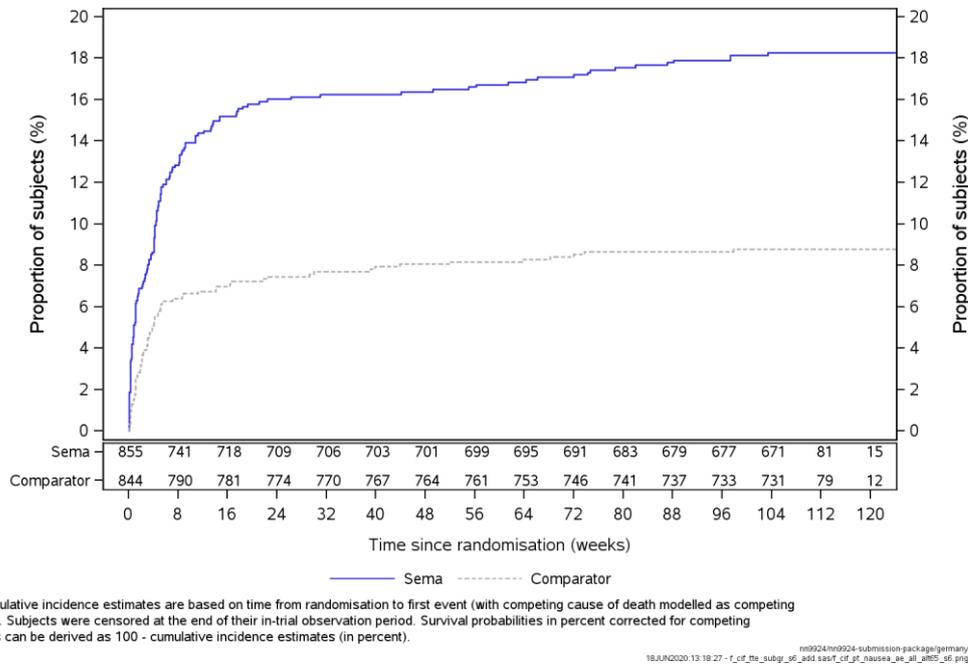


Abbildung 4-203: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Übelkeit“ (< 65 Jahre) (FAS, *in-trial*)

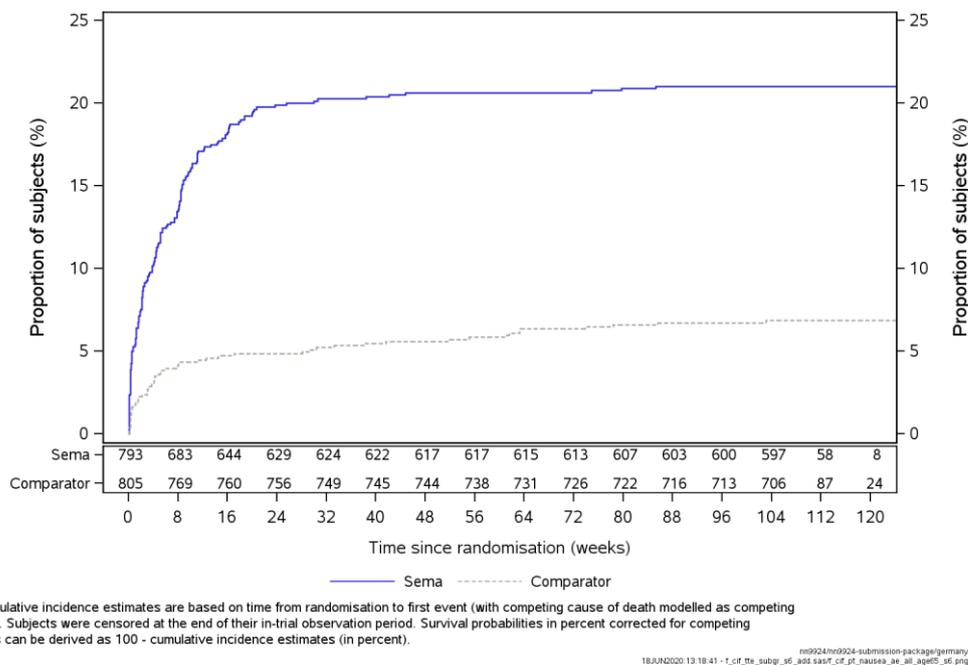


Abbildung 4-204: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des PT „Übelkeit“ (≥ 65 Jahre) (FAS, *in-trial*)

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Stratifizierungsfaktoren die Ergebnisse der Hauptanalyse. Die Vorteile zugunsten von Semaglutid s.c. sind über alle untersuchten Subgruppen hinweg konsistent.

Tendenziell treten bei höherer Dosis auch mehr gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Obwohl es scheint, als ob die höhere Dosis durchweg zu einem höheren Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen führt, liegen lediglich für Diarrhö und Obstipation positive Interaktionstests vor. Aufgrund dieser mangelnden Konsistenz einer Effektmodifikation für die Behandlungsdosis über zueinander in Bezug stehende Endpunkte und der hohen Wahrscheinlichkeit eines Zufallsbefundes, wird von keinem Dosiseffekt ausgegangen.

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.

4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen – Meta-Analyse

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²³

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.
- 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.

¹⁶ unbesetzt

- 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 post hoc durchgeführt wurden.

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

Im Dossier werden die Subgruppenanalysen der Meta-Analyse dargestellt. Es liegen keine *a priori* definierten Subgruppen vor. Es werden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach den Kriterien Alter, Geschlecht, Region und Krankheitsschwere sowie nach den Stratifizierungsfaktoren der Studie 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 %)
- Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt)
- Region 2 (OECD/ nicht OECD)
- Kardiovaskuläre Erkrankung beim Screening (manifest / Risikofaktoren)
- Insulin-Therapie bei Baseline (Kein Insulin / Basalinsulin / Mischinsulin, Bolusinsulin oder Kombination mehrerer Insuline)

Zur Rationalen für die Trennpunkte der übrigen, *post hoc* für das Dossier definierten Subgruppenanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.5.

Eine Matrix aller *post hoc* analysierten Subgruppen ist als Übersicht in Tabelle 4-170 dargestellt.

Tabelle 4-170 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte der Meta-Analyse

Endpunkte	Alter ($< 65 / \geq 65$ Jahre)	Geschlecht (m / w)	Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt)	Region 2 (OECD / nicht OECD)	Krankheitsschwere 1 (HbA_{1c} ($\leq 7,5 / > 7,5$ %)	Baseline CV-Erkrankung¹ (klinisch / subklinisch)	Insulin-Therapie bei Baseline³ (kein Insulin / Basalinsulin / Misch-, Bolus- oder Kombination mehrere
Gesamtmortalität ²	○	○	○	○	○	○	○
Kardiovaskulärer Tod ²	○	○	○	○	○	○	○
MACE² (primärer Endpunkt)	○	○	○	○	○	○	○
Nicht tödlicher Schlaganfall ²	○	○	○	○	○	○	○
Nicht tödlicher Myokardinfarkt ²	○	○	○	○	○	○	○
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris ²	○	○	○	○	○	○	○
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ²	○	○	○	○	○	○	○
Akute Nierenschädigung ²	○	○	○	○	○	○	○
Transitorische ischämische Attacke ²	○	○	○	○	○	○	○
Änderung des HbA _{1c} - Wertes bis EoT	○	○	○	○	○	○	○
Änderung des Körpergewichts bis Woche EoT	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtraten (SUE; Abbruch aufgrund von UE)	○	○	○	○	○	○	○
SOC Gastrointestinale Erkrankungen	○	○	○	○	○	○	○
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkte	Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (m / w)	Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt)	Region 2 (OECD / nicht OECD)	Krankheitsschwere 1 (HbA _{1c} ($\leq 7,5$ / $> 7,5$ %)	Baseline CV-Erkrankung ¹ (klinisch / subklinisch)	Insulin-Therapie bei Baseline ³ (kein Insulin / Basalinsulin / Misch-, Bolus- oder Kombination mehrere
PT Vorhofflimmern	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UE speziellen Interesses (UESI)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<i>Post hoc:</i> <input type="radio"/>							

Stellen Sie anschließend in 4.3.1.3.2.2 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 Metaanalyse über verschiedene Studien hinweg gibt der G-BA Subgruppenanalysen für die einzelnen Studien vor. Grenzwerte für den Interaktions-p-Wert sind laut IQWiG-Methodenpapier 5.0 nur in Zusammenhang mit Meta-Analysen 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...“ [12].

Im vorliegenden Fall handelt es sich um eine Meta-Analyse. 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 [12].

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 4.3.1.3.4.1 aufgeführten Ergebnissen handelt es sich um insgesamt bis zu 140 Tests auf Interaktion. 5 % der Tests, d. h. 7 Interaktionstests, sind somit potenziell falsch positiv. 12 der Tests weisen einen p-Wert $< 0,05$ auf, d. h. die Anzahl positiver Interaktionstests liegt damit knapp über 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 confirmatorisch gewertet werden. Aus diesem Grund wird die Gesamtpopulation der Meta-Analyse der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

4.3.1.3.4.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen – Meta-Analyse

Tabelle 4-171: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus den Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „MACE“ (Meta-Analyse)

Meta-Analyse (FAS, <i>in-trial</i>)	
Primärer Endpunkt: MACE (Meta-Analyse)	
Subgruppe	Interaktions-p-Wert¹
Geschlecht (m / w)	0,2751
Alter ² (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)	0,2417
Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt)	0,8790
Region 2 (OECD / Rest der Welt)	0,5107
HbA _{1c} ^{2,3} (≤ 7,5 % / > 7,5 %) ³	0,6945
Kardiovaskuläre Erkrankung ² (klinisch / subklinisch)	0,9444
Insulin-Behandlung ² (kein Insulin / Basalinsulin / Insulin (nicht nur Basal))	0,4761
1: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe). 2: Bezogen auf den Baseline-Wert 3: Aufgrund fehlender Baseline-Werte konnten nicht alle Patienten den hier aufgeführten Subgruppen zugeordnet werden. Diese wurden aus den jeweiligen Subgruppen-Analyse ausgeschlossen. <i>Post-hoc</i> -Analysen	

Für keine der für den primären Endpunkt „MACE“ definierten Subgruppenanalysen liegt ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-172: Überblick über Ergebnisse des Interaktionstests aus Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Abstammung pro Endpunkt (Meta-Analyse)

Meta-Analyse (FAS, <i>in-trial</i>)	Interaktions-p-Wert ¹						
	Endpunkt	Geschlecht (m / w)	Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt)	Region 2 (OECD / nicht OECD)	HbA _{1c} ^{2,4} (≤ 7,5 % / > 7,5 %)	Kardiovaskuläre Erkrankung zu Baseline (klinisch / subklinisch)
<i>Mortalität</i>							
Gesamtmortalität ²	0,1524	0,9086	0,0781	0,9110	0,7737	0,8626	0,7946
Kardiovaskulärer Tod ²	0,2734	0,6588	0,3237	0,5292	0,4735	0,3010	0,4618
<i>Morbidität</i>							
Nicht tödlicher Schlaganfall ²	0,9905	0,3522	0,4860	0,6710	0,1224	0,1740	0,8149
Transitorische ischämische Attacke ²	0,0884	0,4929	0,0545	0,9868	0,1111	0,7763	0,8059
Nicht tödlicher Myokardinfarkt ²	0,1419	0,2909	0,5800	0,9563	0,4326	0,6937	0,2553
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris ²	0,3359	0,8201	0,3039	0,2851	0,2417	0,9613	0,4875
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ²	0,7420	0,4194	0,1330	0,2778	0,548	0,8165	0,6474

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Meta-Analyse (FAS, <i>in-trial</i>)	Interaktions-p-Wert ¹						
	Endpunkt	Geschlecht (m / w)	Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt)	Region 2 (OECD / nicht OECD)	HbA _{1c} ^{2,4} ($\leq 7,5$ % / $> 7,5$ %)	Kardiovaskuläre Erkrankung zu Baseline (klinisch / subklinisch)
Änderung des HbA _{1c} -Wertes bis EoT	0,0179	0,0258	0,0006	< 0,0001	< 0,0001	0,0757	0,7601
Änderung des Körpergewichts bis EoT	0,0006	0,0868	0,4321	0,0330	0,0700	0,9050	0,0002
<i>Sicherheit</i>							
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0,4157	0,5199	0,8888	0,2826	0,8660	0,9339	0,4383
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne diabetische Folgekomplikationen	0,4597	0,3935	0,8349	0,3120	0,8544	0,7169	0,5402
SOC Gastrointestinale Erkrankungen	0,2489	0,1932	0,2509	0,6523	0,8834	0,2099	0,4520
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe	0,4213	0,4730	0,9505	0,5410	0,0238	0,0234	0,1007
PT Vorhofflimmern	0,9085	0,4963	0,2643	0,5782	0,4065	0,2709	0,1276

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Meta-Analyse (FAS, <i>in-trial</i>)	Interaktions-p-Wert ¹						
	Endpunkt	Geschlecht (m / w)	Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)	Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt)	Region 2 (OECD / nicht OECD)	HbA _{1c} ^{2,4} (≤ 7,5 % / > 7,5 %)	Kardiovaskuläre Erkrankung zu Baseline (klinisch / subklinisch)
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,1779	0,0720	0,8386	0,7469	0,7429	0,2196	0,0580
Hypoglykämien (SUE)	0,4095	0,2105	0,0625	0,4173	0,3517	0,7157	0,9151
Pankreatitis ³	0,9905	0,2357	0,9914	0,9997	0,8219	0,9901	0,8208
Neoplasien ³	0,5203	0,0102	0,0210	0,4474	0,6374	0,4610	0,9150
Akute Nierenschädigung ²	0,4345	0,8543	0,8050	0,9656	0,4405	0,1752	0,1884
<p>1: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes. 2: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (Event Adjudication Committee, EAC) 3: Prä-definierte MedDRA-Suche (nur SUEs) 4: Aufgrund fehlender Baseline-Werte konnten nicht alle Patienten den hier aufgeführten Subgruppen zugeordnet werden. Diese wurden aus den jeweiligen Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.</p> <p><i>Post-hoc</i>-Analyse</p>							

4.3.1.3.4.2 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.

4.3.1.3.4.2.1 Subgruppenanalysen für Änderung des HbA_{1c}-Wertes

Tabelle 4-173: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (Meta-Analyse)

Änderung des HbA _{1c} -Wertes in % (p-Wert Interaktion ² : 0,0179)							
Behandlung	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
Weiblich (FAS, in-trial)							
Semaglutid	1.140	8,57 (1,6)	1.047	7,30 (1,4)	-1,15 (0,0)	-0,87 [-0,97; -0,76]	-0,55 [-0,64; -0,46]
Placebo	1.153	8,65 (1,7)	1.040	8,20 (1,5)	-0,29 (0,0)	< 0,0001	
Männlich (FAS, in-trial)							
Semaglutid	2.089	8,36 (1,5)	1.922	7,27 (1,3)	-1,12 (0,0)	-0,71 [-0,79; -0,63]	-0,50 [-0,57; -0,44]
Placebo	2.070	8,32 (1,5)	1.894	7,95 (1,4)	-0,41 (0,0)	< 0,0001	

1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo), Studienzugehörigkeit (PIONEER 6/SUSTAIN 6), Subgruppe und Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert.
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).
3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ nach Geschlecht waren die beiden Effektschätzer gleichgerichtet. Sowohl für weibliche als auch für männliche Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ausgegangen.

Tabelle 4-174: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (Meta-Analyse)

Änderung des HbA _{1c} -Wertes in % (p-Wert Interaktion ² : 0,0258)							
Behandlung	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
< 65 (FAS, in-trial)							
Semaglutid	1.558	8,68 (1,7)	1.435	7,40 (1,4)	-1,12 (0,0)	-0,84 [-0,93; -0,75]	-0,51 [-0,58; -0,43]
Placebo	1.473	8,70 (1,7)	1.333	8,25 (1,5)	-0,27 (0,0)	< 0,0001	
≥ 65 (FAS, in-trial)							
Semaglutid	1.671	8,21 (1,4)	1.534	7,17 (1,3)	-1,14 (0,0)	-0,70 [-0,79; -0,61]	-0,54 [-0,61; -0,47]
Placebo	1.750	8,22 (1,5)	1.601	7,86 (1,3)	-0,44 (0,0)	< 0,0001	

1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo), Studienzugehörigkeit (PIONEER 6/SUSTAIN 6), Subgruppe und Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert.
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).
3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ nach Alter waren die beiden Effektschätzer gleichgerichtet. Sowohl für die Altersgruppe < 65 Jahre als auch für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter ausgegangen.

Tabelle 4-175: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region (Westeuropa / Rest der Welt) für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (Meta-Analyse)

Änderung des HbA _{1c} -Wertes in % (p-Wert Interaktion ² : 0,0006)							
Behandlung	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
Westeuropa (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid	518	8,03 (1,3)	479	7,22 (1,2)	-1,01 (0,0)	-0,51 [-0,67; -0,35]	-0,49 [-0,62; -0,36]
Placebo	471	7,91 (1,2)	452	7,69 (1,2)	-0,49 (0,0)	< 0,0001	
Rest der Welt (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid	2.711	8,52 (1,6)	2.490	7,22 (1,3)	-1,15 (0,0)	-0,81 [-0,88; -0,74]	-0,53 [-0,59; -0,47]
Placebo	2.752	8,53 (1,6)	2.482	8,10 (1,5)	-0,34 (0,0)	< 0,0001	

1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo), Studienzugehörigkeit (PIONEER 6/SUSTAIN 6), Subgruppe und Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert.
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).
3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ nach Region 1 waren die beiden Effektschätzer gleichgerichtet. Sowohl für die Region Westeuropa als auch für die Region Rest der Welt zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region ausgegangen.

Tabelle 4-176: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region (OECD / nicht-OECD) für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (Meta-Analyse)

Änderung des HbA _{1c} -Wertes in % (p-Wert Interaktion ² : < 0,0001)							
Behandlung	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
OECD (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid	2.224	8,35 (1,5)	2.013	7,28 (1,4)	-1,09 (0,0)	-0,67 [-0,74; -0,59]	-0,49 [-0,56; -0,43]
Placebo	2.184	8,30 (1,5)	1.949	7,92 (1,4)	-0,42 (0,0)	< 0,0001	
Nicht-OECD (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid	1.005	8,63 (1,6)	956	7,28 (1,3)	-1,21 (0,0)		-0,58 [-0,67; -0,48]

Änderung des HbA _{1c} -Wertes in % (p-Wert Interaktion ² : < 0,0001)							
Behandlung	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
Placebo	1.039	8,72 (1,7)	985	8,28 (1,6)	-0,25 (0,0)	-0,96 [-1,07; -0,85] < 0,0001	
<p>1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo), Studienzugehörigkeit (PIONEER 6/SUSTAIN 6), Subgruppe und Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).</p> <p>3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)</p>							

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ nach Region waren die beiden Effektschätzer gleichgerichtet. Sowohl für die Region (OECD) als auch für die Region (Nicht-OECD) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region ausgegangen.

Tabelle 4-177: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach HbA_{1c}-Wert zur Baseline ($\leq 7,5$ % / $> 7,5$ %) für den Endpunkt „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ (Meta-Analyse)

Änderung des HbA _{1c} -Wertes in % (p-Wert Interaktion ² : 0,0258)							
Behandlung	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
	N ⁴	MW (SD)	N ⁴	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
$\leq 7,5$ % (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid	983	6,92 (0,5)	914	6,58 (0,8)	-0,32 (0,0)	-0,59 [-0,70; -0,48]	-0,70 [-0,79; -0,60]
Placebo	1.052	6,93 (0,5)	967	7,17 (1,0)	0,26 (0,0)	< 0,0001	
$> 7,5$ % (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid	2.246	9,10 (1,4)	2.047	7,59 (1,4)	-1,51 (0,0)	-0,86 [-0,93; -0,78]	-0,51 [-0,58; -0,45]
Placebo	2.171	91,7 (1,4)	1.954	8,47 (1,5)	-0,65 (0,0)	< 0,0001	
<p>1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo), Studienzugehörigkeit (PIONEER 6/SUSTAIN 6), Subgruppe und Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).</p> <p>3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)</p> <p>4: Aufgrund fehlender Baseline-Werte konnten nicht alle Patienten den hier aufgeführten Subgruppen zugeordnet werden. Diese wurden aus den jeweiligen Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.</p>							

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ nach HbA_{1c}-Wert zur Baseline waren die beiden Effektschätzer gleichgerichtet. Sowohl für die Patienten mit einem Baseline-Wert von $\leq 7,5\%$ als auch für die Gruppe $> 7,5\%$ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch den Baseline-Wert des HbA_{1c} ausgegangen.

4.3.1.3.4.2.2 Subgruppenanalysen für Änderung des Körpergewichts

Tabelle 4-178: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ (Meta-Analyse)

Änderung des Körpergewichts in kg (p-Wert ² Interaktion: 0,0006)							
	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
Behandlung	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
Weiblich (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid	1.142	85,29 (19,9)	1.057	80,31 (18,9)	-5,17 (0,2)	-4,18 [-4,65; -3,71]	-0,69 [-0,78; -0,60]
Placebo	1.160	85,79 (19,4)	1.048	84,75 (19,3)	-1,00 (0,2)	<0,0001	
Männlich (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid	2.094	95,16 (20,8)	1.933	91,03 (20,7)	-3,70 (0,1)	-3,15 [-3,50; -2,81]	-0,60 [-0,66; -0,53]
Placebo	2.077	94,44 (20,9)	1.895	93,71 (21,1)	-0,55 (0,1)	<0,0001	

1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo), Studienzugehörigkeit (PIONEER 6/SUSTAIN 6), Subgruppe und Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert.
2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).
3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des Körpergewichts“ nach Geschlecht waren die beiden Effektschätzer gleichgerichtet. Sowohl für weibliche als auch für männliche Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ausgegangen.

Tabelle 4-179: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region 2 für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ (Meta-Analyse)

Änderung des Körpergewichts in kg (p-Wert ² Interaktion: 0,0330)							
Behandlung	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
OECD (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid	2.228	95,71 (20,9)	2.030	90,92 (20,9)	-4,49 (0,1)	-3,72 [-4,06; -3,38]	-0,63 [-0,69; -0,56]
Placebo	2.193	95,31 (20,9)	1.953	94,54 (21,0)	-0,76 (0,1)	< 0,0001	
Nicht-OECD (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid	1.008	82,77 (18,4)	960	79,48 (18,0)	-3,67 (0,2)	-3,07 [-3,56; -2,58]	-0,66 [-0,75; -0,560]
Placebo	1.044	83,00 (18,0)	990	82,58 (18,3)	-0,59 (0,2)	<0,0001	
<p>1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo), Studienzugehörigkeit (PIONEER 6/SUSTAIN 6), Subgruppe und Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).</p> <p>3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)</p>							

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des Körpergewichts“ nach Region 2 waren die beiden Effektschätzer gleichgerichtet. Sowohl für Patienten, die in einem OECD-Land behandelt wurden, als auch für Patienten, die in einem Nicht-OECD-Land behandelt wurden, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region ausgegangen.

Tabelle 4-180: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Insulintherapie zur Baseline (ja/nein) für den Endpunkt „Änderung des Körpergewichts“ (Meta-Analyse)

Änderung des Körpergewichts in kg (p-Wert ² Interaktion: 0,0002)							
	Baseline		End of Treatment		Änderung von BL ¹		
Behandlung	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert ³	Hedges' g [95 %-KI]
Keine Insulintherapie (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid	1.315	88,88 (19,7)	1.218	84,63 (19,4)	-4,14 (0,2)	-2,84 [-3,28; -2,40]	-0,55 [-0,63; -0,47]
Placebo	1.319	88,82 (20,1)	1.214	87,38 (19,8)	-1,30 (0,2)	< 0,0001	
Nur basale Insulintherapie (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid	784	93,02 (21,0)	714	88,86 (20,6)	-4,08 (0,2)	-3,69 [-4,26; -3,12]	-0,65 [-0,76; -0,55]
Placebo	796	91,42 (20,4)	721	91,17 (20,8)	-0,38 (0,2)	< 0,0001	
Insulintherapie (FAS, <i>in-trial</i>)							
Semaglutid	1.137	93,99 (22,2)	1.058	89,16 (21,9)	-4,41 (0,2)	-4,19 [-4,67; -3,72]	-0,70 [-0,79; -0,61]
Placebo	1.122	94,24 (21,5)	1.008	93,84 (21,8)	-0,22 (0,2)	< 0,0001	

1: Die Änderung von Baseline (BL) zu EoT wurde mittels eines ANCOVA Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo), Studienzugehörigkeit (PIONEER 6/SUSTAIN 6), Subgruppe und Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, und der Stratifizierungsfaktor als feste Effekte einbezogen wurden. Der korrespondierende Baseline Wert wurde als Kovariate miteinbezogen. Fehlende post-Baseline Werte wurden nicht imputiert.

2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).

3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 0 (t-Test)

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Änderung des Körpergewichts“ nach Insulintherapie zu Baseline waren die Effektschätzer gleichgerichtet. Sowohl für insulinerfahrene Patienten als auch für insulinnaive Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Insulintherapie zu Baseline ausgegangen.

4.3.1.3.4.2.3 Subgruppenanalysen für Neoplasien (MedDRA-Suche, SUE)

Tabelle 4-181: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter ($\geq 65 / < 65$) für den Endpunkt „Neoplasie“ (Meta-Analyse)

Neoplasie nach Alter (p-Wert Interaktion ² : 0,0102)				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert ³
< 65 (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid	1.142	29 (1,9)	0,56	0,0126
Placebo	1.160	49 (3,3)	[0,35; 0,88]	
≥ 65 (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid	2.097	74 (3,4)	0,84	0,2739
Placebo	2.081	66 (3,8)	[0,61; 1,15]	

1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer *Time-to-event* Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit (PIONEER 6/SUSTAIN 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo), Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als feste Effekte einbezogen wurden.
 2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).
 3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test)

Post-hoc-Analyse.

Bei der Subgruppenanalyse des Endpunkts „Neoplasie“ zeigte sich für beide Subgruppen kein signifikantes Ergebnis. Insgesamt wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter ausgegangen.

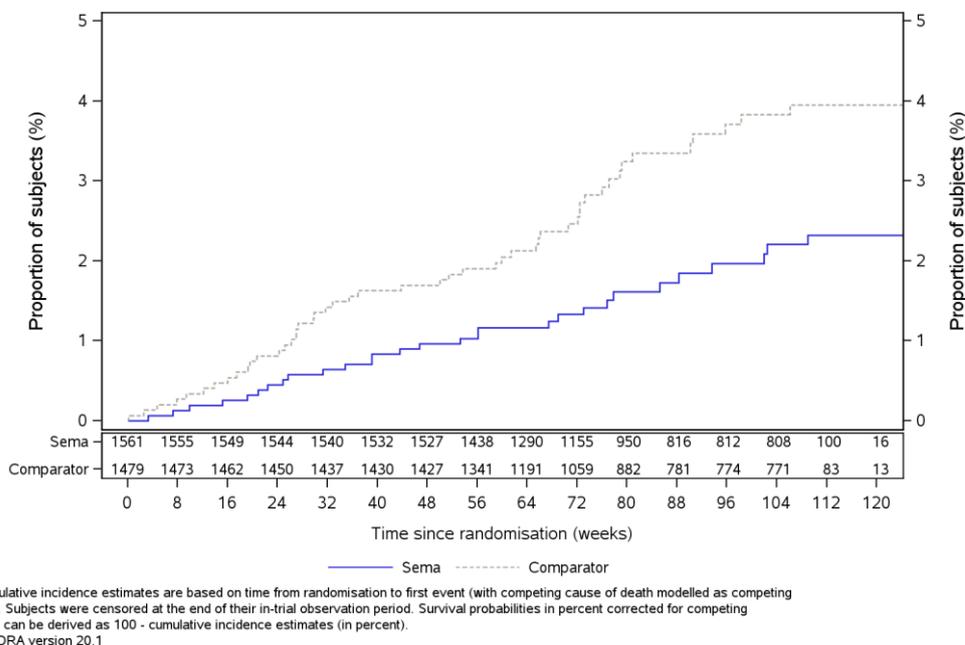
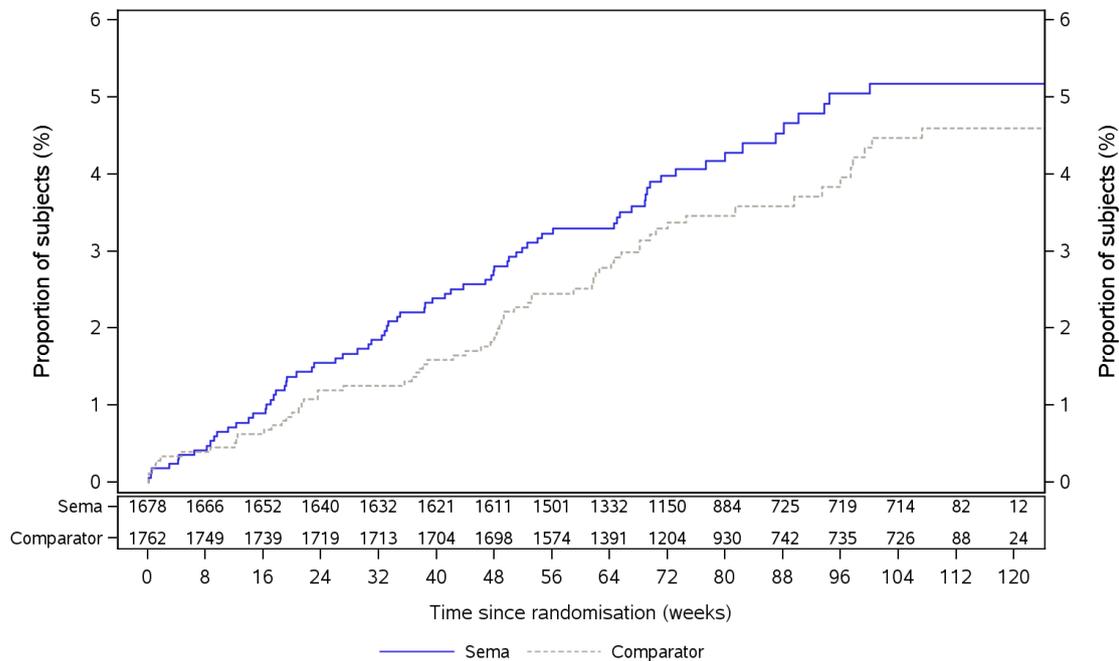


Abbildung 4-205: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer ersten Neoplasie (MedDRA-Suche, SUE) für Semaglutid vs. Placebo (< 65 Jahre, Meta-Analyse, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich für das Auftreten einer ersten Neoplasie kein Unterschied für die Subgruppe < 65 Jahre zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC (siehe Abbildung 4-205).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).
MedDRA version 20.1

nr924/nr924-submission-package/germany
24FEB2020.15.46.32 - f_cif_the_pool.sas/f_cif_safety_neop_a_ge65_pool.png

Abbildung 4-206: Meta-Analyse: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer ersten Neoplasie (MedDRA-Suche, SUE) für Semaglutid vs. Placebo (≥ 65 Jahre, Meta-Analyse, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich für das Auftreten einer ersten Neoplasie kein Unterschied für die Subgruppe ≥ 65 Jahre zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC (siehe Abbildung 4-206).

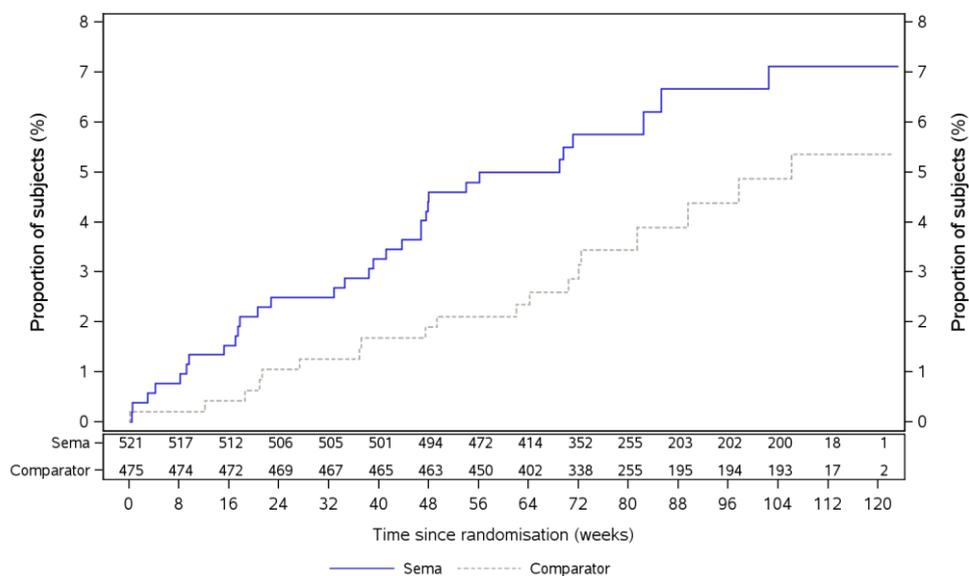
Tabelle 4-182: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 1 (Westeuropa / Rest der Welt) für den Endpunkt „Neoplasie“ (Meta-Analyse)

Neoplasie nach Region 1 (p-Wert Interaktion ² : 0,0210)				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio ¹ [95 %-KI]	p-Wert ³
Westeuropa (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid	521	32 (6,1)	1,59	0,1116
Placebo	475	19 (4,0)	[0,90; 2,80]	
Rest der Welt (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid	2.718	71 (2,6)	0,74	0,0560
Placebo	2.766	96 (3,5)	[0,55; 1,01]	

1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer *Time-to-event* Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit (PIONEER 6/SUSTAIN 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo), Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als feste Effekte einbezogen wurden.
 2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).
 3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test)

Post-hoc-Analyse.

Bei der Subgruppenanalyse des Endpunkts „Neoplasie“ zeigte sich für beide Subgruppen kein signifikantes Ergebnis. Insgesamt wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region 1 ausgegangen.

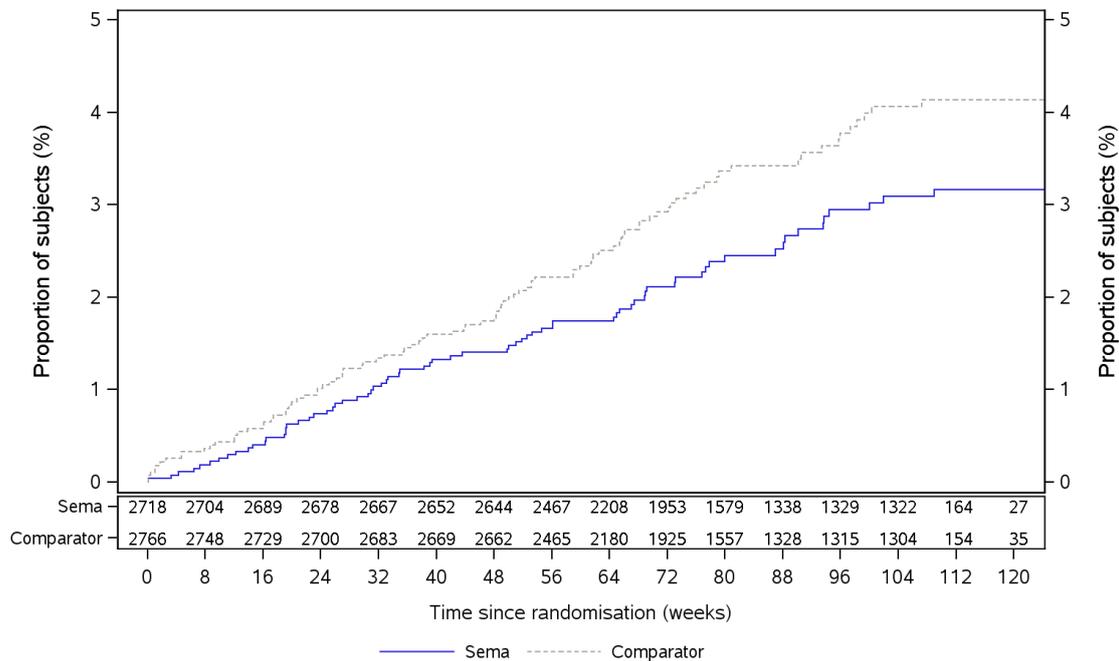


Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their *in-trial* observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).
 MedDRA version 20.1

n9924/n9924-submission-package/germany
 24FEB2020 15:46:40 - t_of_the_pool_sasf_of_safety_neop_reqwe_pool.png

Abbildung 4-207: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer ersten Neoplasie (MedDRA-Suche, SUE) für Semaglutid vs. Placebo (Westeuropa, Meta-Analyse, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich für das Auftreten einer ersten Neoplasie kein Unterschied für die Subgruppe Westeuropa zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC (siehe Abbildung 4-207).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).
MedDRA version 20.1

nr9924/nr9924-submission-package/germany
24FEB2020:15:47:14 - t_cif_tte_pool.sas/t_cif_safety_neop_region_pool.png

Abbildung 4-208: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer ersten Neoplasie (MedDRA-Suche, SUE) für Semaglutid vs. Placebo (Rest der Welt, Meta-Analyse, *in-trial*).

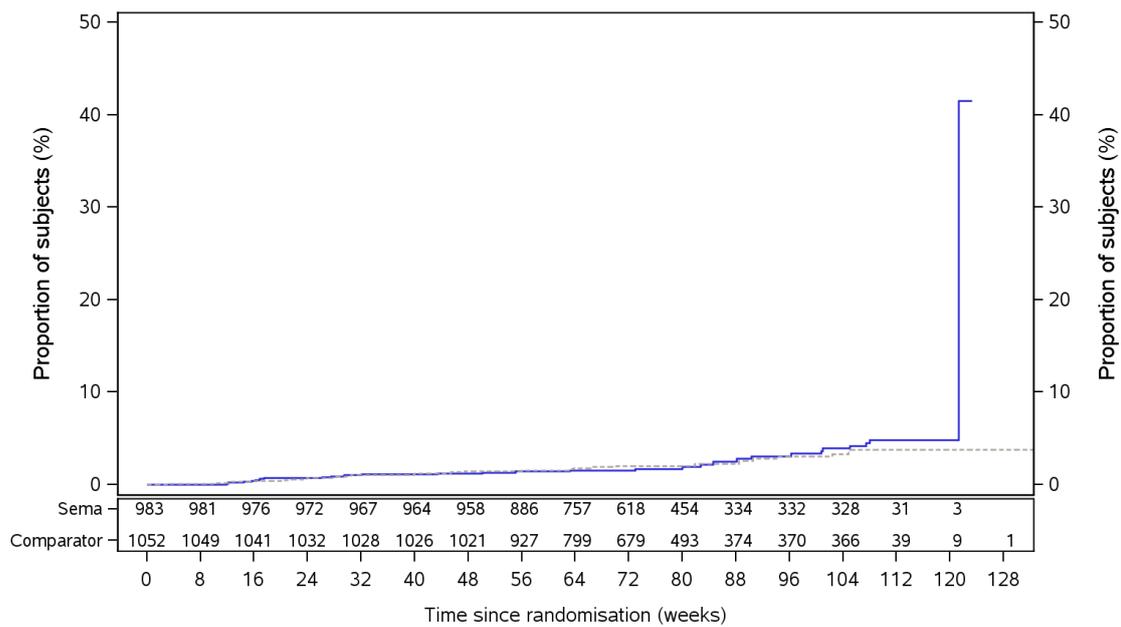
Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich für das Auftreten einer ersten Neoplasie kein Unterschied für die Subgruppe Rest der Welt zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC (siehe Abbildung 4-208).

4.3.1.3.4.2.4 Subgruppenanalysen für SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe

Tabelle 4-183: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach HbA_{1c}-Wert zur Baseline ($\leq 7,5\%$ / $> 7,5\%$) für den Endpunkt „SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe“ (Meta-Analyse)

SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe nach HbA_{1c}-Wert zur Baseline (p-Wert Interaktion²: 0,0238)				
Behandlung	N⁴	n (%)	Hazard Ratio¹ [95 %-KI]	p-Wert³
$\leq 7,5\%$ (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid	983	28 (2,9)	1,19	0,5241
Placebo	1.052	27 (2,5)	[0,70; 2,01]	
$> 7,5\%$ (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid	2.246	67 (3,0)	0,59	0,0006
Placebo	2.171	109 (5,0)	[0,43; 0,80]	
<p>1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit (PIONEER 6/SUSTAIN 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo), Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als feste Effekte einbezogen wurden.</p> <p>2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).</p> <p>3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test)</p> <p>4: Aufgrund fehlender Baseline-Werte konnte nicht alle Patienten den hier aufgeführten Subgruppen zugeordnet werden. Diese wurden aus den jeweiligen Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.</p> <p><i>Post-hoc</i>-Analyse.</p>				

Bei der Subgruppenanalyse des Endpunkts „SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe“ zeigte sich für die Subgruppe HbA_{1c}-Wert zur Baseline $\leq 7,5\%$ kein signifikantes Ergebnis, während für die Subgruppe HbA_{1c}-Wert zur Baseline $> 7,5\%$ ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Semaglutid gibt ($p = 0,0006$). Da nur für einen anderen Endpunkt ein positiver Interaktionstest in der Subgruppenanalyse nach „HbA_{1c}-Wert zur Baseline“ festgestellt wurde, wird jedoch nicht von einer allgemeinen Modifikation des Behandlungseffektes durch den HbA_{1c}-Wert zur Baseline ausgegangen



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as $100 - \text{cumulative incidence estimates (in percent)}$.
MedDRA version 20.1

nn9924/m9924-submission-package/germany
24FEB2020.15:47:44 - f_cif_tte_pool_sas7_cif_soc_smp_sae_g1cle75_pool.png

Abbildung 4-209: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ersten Ereignis aus dem SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe für Semaglutid vs. Placebo ($\leq 7,5\%$, Meta-Analyse, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich für das Auftreten eines Ereignisses aus dem SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe kein Unterschied für die Subgruppe HbA_{1c}-Wert zur Baseline $\leq 7,5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC (siehe Abbildung 4-209).

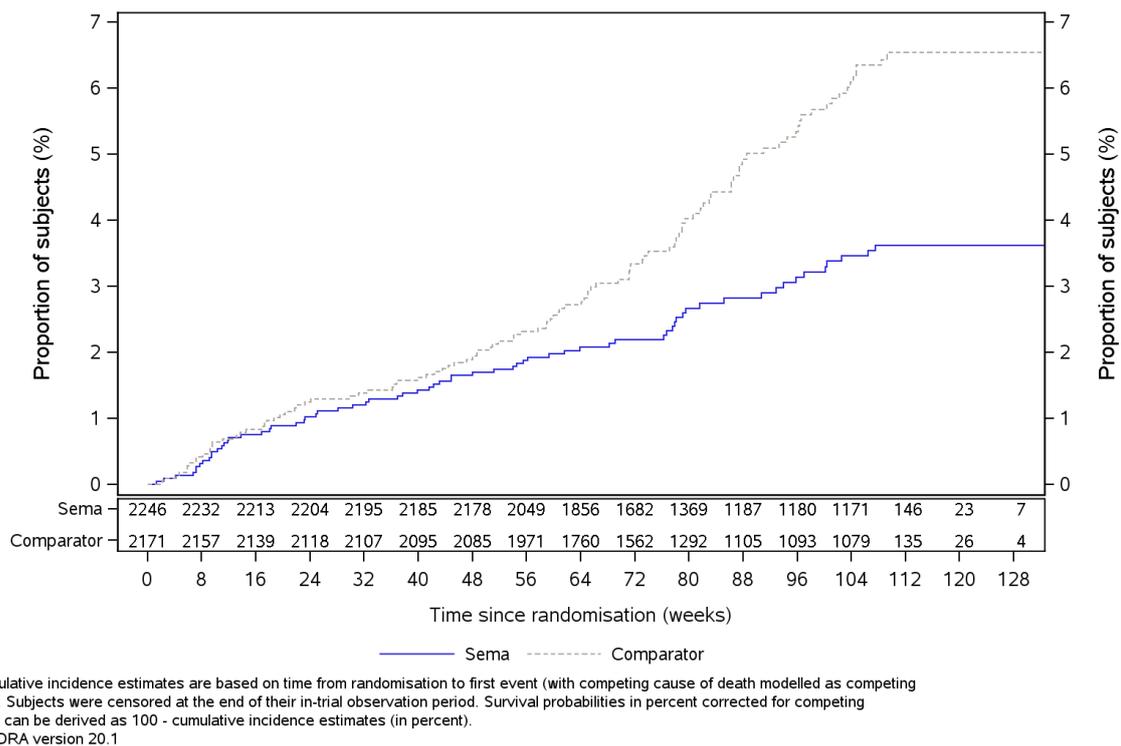


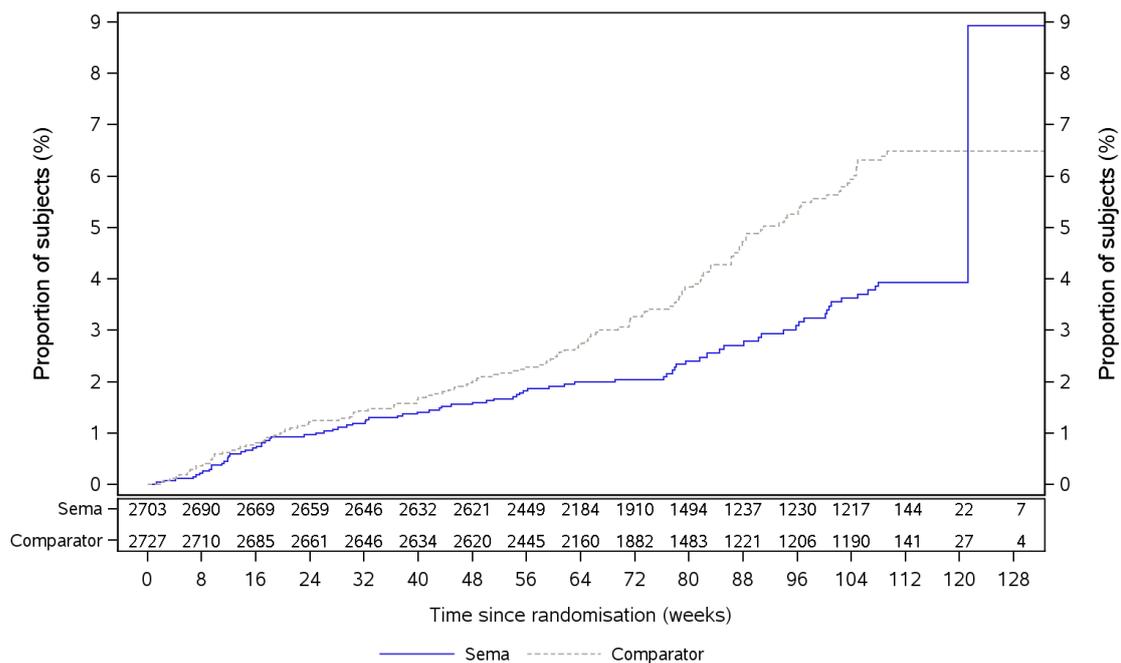
Abbildung 4-210: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ersten Ereignis aus dem SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe für Semaglutid vs. Placebo (> 7,5 %, Meta-Analyse, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich für das Auftreten eines Ereignis aus dem SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe ein signifikanter Unterschied zugunsten von Semaglutid für die Subgruppe HbA_{1c}-Wert zur Baseline > 7,5 % zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC (siehe Abbildung 4-209).

Tabelle 4-184: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Kardiovaskuläre Erkrankung (klinisch / subklinisch) für den Endpunkt „SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe“ (Meta-Analyse)

SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe nach Kardiovaskuläre Erkrankung zur Baseline (p-Wert Interaktion²: 0,0234)				
Behandlung	N	n (%)	Hazard Ratio¹ [95 %-KI]	p-Wert³
klinisch (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid	2.703	81 (3,0)	0,63 [0,48; 0,83]	0,0012
Placebo	2.727	129 (4,7)		
subklinisch (FAS; <i>in-trial</i>)				
Semaglutid	536	14 (2,6)	1,89 [0,76; 4,69]	0,1684
Placebo	514	7 (1,4)		
<p>1: HR und 95%-KI wurden mit Hilfe einer <i>Time-to-event</i> Analyse berechnet. Es wurde ein nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und Studienzugehörigkeit (PIONEER 6/SUSTAIN 6) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell genutzt, wobei die Behandlungsgruppe (Semaglutid / Placebo), Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als feste Effekte einbezogen wurden.</p> <p>2: p-Werte sind das Ergebnis des Wald-Tests des Interaktionseffektes (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe).</p> <p>3: Nicht-adjustierter zweiseitiger p-Wert aus einem Test auf keinen Unterschied von 1 (Wald-Test)</p> <p><i>Post-hoc</i>-Analyse.</p>				

Bei der Subgruppenanalyse des Endpunkts „SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe“ zeigte sich für die Subgruppe kardiovaskuläre Erkrankung (klinisch) zur Baseline ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Semaglutid ($p = 0,0012$), während für die Subgruppe kardiovaskuläre Erkrankung (subklinisch) kein signifikantes Ergebnis vorliegt. Da nur für keinen anderen Endpunkt ein positiver Interaktionstest in der Subgruppenanalyse festgestellt wurde, wird nicht von einer allgemeinen Modifikation des Behandlungseffektes durch die kardiovaskuläre Erkrankung zur Baseline ausgegangen

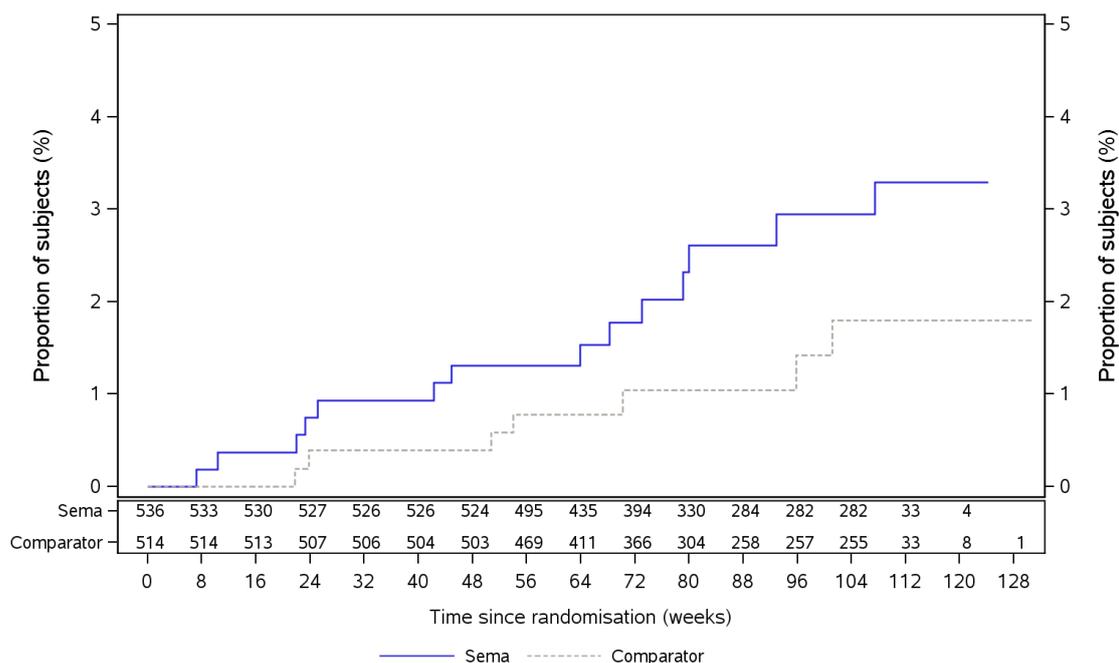


Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).
MedDRA version 20.1

nn9924/m9924-submission-package/germany
24FEB2020: 15:48:59 - t_cif_tte_pool.sas/r_cif_soc_smp_sae_ovdis_pool.png

Abbildung 4-211: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ersten Ereignis aus dem SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe für Semaglutid vs. Placebo (klinisch, Meta-Analyse, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich für das Auftreten eines Ereignis aus dem SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe ein signifikanter Unterschied zugunsten von Semaglutid für die Subgruppe klinische kardiovaskuläre Erkrankung zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC (siehe Abbildung 4-211).



Cumulative incidence estimates are based on time from randomisation to first event (with competing cause of death modelled as competing risk). Subjects were censored at the end of their in-trial observation period. Survival probabilities in percent corrected for competing risks can be derived as 100 - cumulative incidence estimates (in percent).
MedDRA version 20.1

nn9924/nn9924-submission-package/germany
24FEB2020:15:49:14 - f_cif_the_pool_sasr_cif_soc_smp_sae_cvfib_pool.png

Abbildung 4-212: Kumulative Inzidenz für die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ersten Ereignis aus dem SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe für Semaglutid vs. Placebo (subklinisch, Meta-Analyse, *in-trial*).

Anhand der Analyse der kumulativen Inzidenz zeigt sich für das Auftreten eines Ereignis aus dem SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe kein signifikanter Unterschied für die Subgruppe subklinische kardiovaskuläre Erkrankung zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen Semaglutid + SoC und Placebo + SoC (siehe Abbildung 4-212).

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 4-185: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Abkürzung im Dossier	Quellen
NN9924-4221	PIONEER 6	[83, 87-91, 98]
NN9535-3744	SUSTAIN 6	[84, 92-97, 99]

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 4-186: 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 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-187: 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 4-188: 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 4-189: 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 4-190: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend.

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 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 4-191: 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 4-192: 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 4-193: 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 4-194: 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>
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 4-195: 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 4-196: 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) [14] werden Evidenzstufen von Ia bis V definiert (Tabelle 4-197).

Tabelle 4-197: Definition der Evidenzstufen nach AM-NutzenV [14]

Evidenzstufe	Definition
Ia	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib
Ib	Randomisierte klinische Studien
IIa	Systematische Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe IIb
IIb	Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
III	Retrospektiv vergleichende Studien
IV	Fallserien und andere nicht vergleichende Studien
V	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologischen Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees

Studienqualität

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid in der Therapie von Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, liegt mit zwei Studien PIONEER 6 (NN9924-4221) und SUSTAIN 6 (NN9535-3744) ein direkter Vergleich von Semaglutid + *Standard of Care* (SoC) gegenüber Placebo + SoC vor.

PIONEER 6

Bei der Studie PIONEER 6 handelt es sich um eine multinationale, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studie. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 3.183 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder vordefinierten kardiovaskulären Risikofaktoren. 85 % der Patienten waren 50 Jahre alt oder älter und hatten eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung; ca. 15 % der Patienten waren 60 Jahre alt oder älter und hatten vordefinierte kardiovaskuläre Risikofaktoren (und bisher keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung). Die Studiendauer war ereignisgesteuert, das heißt, dass die Studie nach dem Erreichen von mindestens 122 ersten EAC-bestätigten MACE-Ereignissen gestoppt wurde.

Bei PIONEER 6 handelt es sich um eine qualitativ hochwertige Studie mit dem Evidenzgrad Ib (Tabelle 4-197). Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Die Randomisierungssequenz wurde mittels *Interactive Voice/Web Response System* (IV/WRS) generiert. Dabei wurde nach dem Baseline-Kriterium „kardiovaskuläre Vorerkrankung“ stratifiziert, um eine homogene Verteilung der Patienten auf die beiden Behandlungsgruppen sicherzustellen. Sowohl die Patienten als auch alle an der Durchführung der Studie beteiligten Personen waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die herangezogene Studie weist somit eine sehr hohe Aussagesicherheit auf.

SUSTAIN 6

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase 3-Studie. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 3.279 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder vordefinierten kardiovaskulären Risikofaktoren. 83 % der Patienten waren 50 Jahre alt oder älter und hatten eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, ca. 17 % der Patienten waren 60 Jahre alt oder älter und hatten vordefinierte kardiovaskuläre Risikofaktoren (und bisher keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung). Die Studiendauer war teilweise ereignisgesteuert (Mindestanzahl an 122 MACE-Ereignissen); die doppelblinde Behandlungsphase betrug für jeden Patienten dabei 104 Wochen. Die Entwicklung des Studiendesigns erfolgte in Absprache mit den Zulassungsbehörden.

Bei der Studie SUSTAIN 6 handelt es sich um eine qualitativ hochwertige Studie mit dem Evidenzgrad Ib (Tabelle 4-197). Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Die Randomisierungssequenz wurde mittels *Interactive Voice/Web Response System* (IV/WRS) generiert. Dabei wurde nach den Baseline-Kriterien kardiovaskuläre Vorerkrankung, Nierenfunktion und Behandlung mit Insulin stratifiziert, um die homogene Verteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen sicherzustellen. Sowohl Patienten als auch alle an der Durchführung der Studie beteiligten Personen waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die herangezogene Studie weist somit eine sehr hohe qualitative Aussagesicherheit auf.

Das Studiendesign und die Patientenpopulation von PIONEER 6 sind mit der Studie SUSTAIN 6 vergleichbar, welche die kardiovaskuläre Wirksamkeit und Sicherheit von Semaglutid s.c. untersucht. Der G-BA hat dem Arzneimittel Semaglutid s.c. auf Basis der Studie SUSTAIN 6 einen geringen Zusatznutzen für die Behandlung kardiovaskulärer Patienten festgestellt (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404) [11].

Aufgrund des ähnlichen Studiendesigns sowie der vergleichbaren Patientenpopulation und Endpunkterhebung wurden die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 im Rahmen dieses Dossiers meta-analytisch zusammengefasst. Diese Meta-Analyse auf Basis zweier randomisierter klinischer Studien bildet die Grundlage für die Ableitung des Zusatznutzens für Semaglutid (Abschnitt 4.3.1.3).

Patientenrelevante Endpunkte der PIONEER 6, SUSTAIN 6 und der Meta-Analyse

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC wurde anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 bzw. deren Meta-Analyse untersucht:

Mortalität

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskulärer Tod

Morbidität

- MACE
(kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall)
- Nicht tödlicher Schlaganfall
- Transitorische ischämische Attacke (TIA)
- Nicht tödlicher Myokardinfarkt
- Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris
- Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
- Koronare Revaskularisierung
- Neue oder sich verschlechternde Nephropathie
- Komplikationen bei diabetischer Retinopathie
- Änderung des HbA_{1c}-Wertes
- Änderung des Körpergewichts

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36v2

Sicherheit

- Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE)
- Gesamtrate schwerwiegende UE (SUE)
- Gesamtrate SUE abzgl. diabetischer Folgekomplikationen
- Gesamtrate Studienabbruch aufgrund von UE
- UE speziellen Interesses (UESI)
 - Diabetische Retinopathien und Komplikationen (MedDRA-Suche)
 - Symptomatische Hypoglykämien (Symptom und Plasmaglukosewert ≤ 56 mg/dL)
 - Schwere Hypoglykämien (d. h. Hypoglykämien, die als SUE berichtet sind)
 - Pankreatitis (MedDRA-Suche)
 - Neoplasien (MedDRA-Suche)

- Akute Nierenschädigung (PIONEER 6: MedDRA-Suche/Meta-Analyse: *Preferred Term* (PT))
- Reaktionen an der Injektionsstelle (MedDRA-Suche)

Mortalität, Lebensqualität und Sicherheit sind grundsätzlich patientenrelevant [14]. Endpunkte, welche die kardiovaskuläre Wirksamkeit und Sicherheit abbilden, sind für die im vorliegenden Dossier betrachteten Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko als Langzeitfolge der Erkrankung von besonderer Relevanz. Die Patientenrelevanz sowie die Validität der einzelnen Endpunkte der Meta-Analyse/Studie PIONEER 6/Studie SUSTAIN 6 ist in Abschnitt 4.2.5.2.1 erläutert.

Eignung der Studienpopulation für die Nutzenbewertung

Sowohl die Meta-Analyse basierend auf den Daten von PIONEER 6 und SUSTAIN 6 als auch die beiden Einzelstudien sind zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Semaglutid für Patienten mit T2DM und manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. hohem kardiovaskulärem Risiko geeignet. Im Folgenden wird auf die Eignung der Studienpopulation der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 eingegangen.

PIONEER 6

Laut Nationaler Versorgungsleitlinie (NVL) [16] liegt der Zielkorridor des HbA_{1c}-Wertes für T2DM-Patienten bei 6,5 % bis 7,5 %. Der mittlere Baseline-HbA_{1c}-Wert der Studienpopulation von PIONEER 6 lag mit 8,3 % deutlich über diesem Bereich (Tabelle 4-15). Es handelt sich um Patienten aus diversen Regionen der Welt, wobei die Mehrheit kaukasischer Herkunft war. Für den potenziellen Effektmodifikator „Region“ (Europa vs. Rest der Welt sowie OECD-Länder vs. nicht-OECD-Länder) wurde keine konsistente Effektmodifikation über verschiedene Endpunkte nachgewiesen. Folglich profitieren alle Patienten unabhängig von ihrem Herkunftsland gleichermaßen von der Behandlung.

SUSTAIN 6

Die Studie SUSTAIN 6 ist zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Semaglutid für Patienten mit T2DM und manifester kardiovaskulärer Erkrankung und daher auch hohem kardiovaskulärem Risiko geeignet. Gemäß den Einschlusskriterien wiesen alle Patienten zu Beginn der Studie einen HbA_{1c}-Wert von $\geq 7,0$ % auf. Laut Nationaler Versorgungsleitlinie (NVL) [16] liegt der Zielkorridor des HbA_{1c}-Wertes für T2DM-Patienten bei 6,5 % bis 7,5 %. Der mittlere Baseline-HbA_{1c}-Wert der Studienpopulation von SUSTAIN 6 lag mit 8,7 % deutlich über diesem Bereich (Tabelle 4-15). So lag der HbA_{1c}-Wert bei 62,9 % der Studienpopulation bei über 8 %, was die Notwendigkeit einer antidiabetischen Therapieintensivierung deutlich macht. Es handelt sich um Patienten aus diversen Weltregionen, wobei die Mehrheit kaukasischer Herkunft war. Für den potentiellen Effektmodifikator Region (Europa vs. Rest der Welt sowie OECD-Länder vs. nicht-OECD-Länder) wurde keine konsistente Effektmodifikation nachgewiesen, sodass alle Patienten unabhängig von ihrer Herkunft gleichermaßen von der Behandlung profitieren.

Aufgrund der beschriebenen Strukturgleichheit zwischen den Studienpopulationen und der Zielpopulation, v. a. bezüglich der klinischen Parameter (Abschnitt 4.3.1.2.1), und der fehlenden Effektmodifikationen in den durchgeführten Subgruppenanalysen wird davon ausgegangen, dass die in den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 beobachteten klinischen Effekte und die Studienergebnisse somit hinsichtlich der untersuchten Population auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Zweckmäßigkeit der Vergleichstherapie

Im Folgenden wird nur auf die Zweckmäßigkeit der Vergleichstherapie der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 eingegangen.

PIONEER 6

T2DM ist langfristig mit einem erhöhten Risiko für makrovaskuläre Folgeerkrankungen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall assoziiert und dieses Risiko zu reduzieren ist grundsätzlich ein Ziel der Behandlung des T2DM. Patienten mit T2DM und bereits hohem kardiovaskulärem Risiko stellen daher eine äußerst relevante Teilpopulation im Anwendungsgebiet T2DM dar.

In der Studie PIONEER 6 wurde Semaglutid oral bzw. Placebo zusätzlich zur bestehenden Standardtherapie (SoC) sowohl des T2DM als auch der kardiovaskulären Begleiterkrankungen verabreicht. Um eine angemessene glykämische Kontrolle aufrecht zu erhalten (*Treat-to-target-Prinzip*) auf Basis der Standards der Behandlung von T2DM [104] bzw. lokaler klinischer Praxis), durfte die bestehende Therapie während des Studienverlaufs im Rahmen des SoC individuell entsprechend der Bedürfnisse der Patienten angepasst werden. Dies schließt das Hinzufügen weiterer antidiabetischer Arzneimittel zur bestehenden Therapie ein. Um die laufende Überprüfung und Optimierung der Standardtherapie der Patienten während der Studie sicherzustellen, wurden die Prüfarzte mittels Newslettern an die anzustrebenden Therapie-Zielwerte erinnert und dazu ermutigt, weitere Glucose-senkende Arzneimittel bei Bedarf hinzuzufügen. Die Therapieempfehlungen waren dabei an die lokalen Empfehlungen des jeweiligen Prüfzentrums angepasst.

Tabelle 4-19 in Abschnitt 4.3.1.2.1 zeigt die während der Studie neu begonnene Begleitmedikation. Der obere Teil der Tabelle beschreibt die in der Studie begonnene zusätzliche Begleitmedikation, die entweder länger als 21 Tage beibehalten wurde oder einer Erhöhung der Dosis um 20 % entsprach, während der untere Teil die begonnene Begleitmedikation unabhängig von Dauer und Dosis beschreibt. Im Folgenden wird nur auf die zusätzliche Begleitmedikation eingegangen, die > 21 Tage beibehalten wurde oder einer Dosis-Erhöhung um > 20 % entsprach, da hier von einer längerfristigen Therapieanpassung auszugehen ist und nicht von einem nur kurzfristigen Anpassungsversuch. Gemäß dieser Auswertung war der Anteil der Patienten, die während der Studie zusätzlich zur ihrer bestehenden Therapie Insulin erhielten, unter Placebo etwa doppelt so hoch wie unter Semaglutid oral (11,2 %/23,6 %) (Tabelle 4-19).

Sowohl die kurzwirksamen (4,3 %/9,6 %) also auch die langwirksamen Insuline (5,3 %/11,9 %) wurden im Placebo-Arm doppelt so häufig wie im Semaglutid oral-Arm für einen Zeitraum > 21 Tage neu eingesetzt. Auch der Anteil der Patienten, die während der Studie neue OAD(s) zu ihrer bestehenden Therapie erhielten, war unter Placebo etwa doppelt so hoch wie unter Semaglutid oral (Tabelle 4-19).

Im Mittel wurde über den Studienverlauf hinweg in beiden Studienarmen eine Reduktion des HbA_{1c}-Wertes erzielt, was darauf hindeutet, dass tatsächlich sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe eine Intensivierung der begleitenden Standardtherapie stattfand. Die Gabe von GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA), DDP-4-Inhibitoren oder Pramlintid war dabei allerdings nicht erlaubt, da diese den Inkretin-Signalweg beeinflussen. Anpassungen des SoC waren grundsätzlich über den gesamten Studienverlauf hinweg erlaubt. Eine initiale Insulin-Dosisreduktion (ca. 10–20 % Reduktion) wurde nur zum Zeitpunkt der Randomisierung empfohlen, um das Risiko einer Hypoglykämie unter Semaglutid-Gabe zu reduzieren, da es sich um eine verblindete Studie handelt. Eine Dosisanpassung sollte außerdem aus demselben Grund auch für Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen therapiert wurden, in Betracht gezogen werden. Alle Patienten erhielten ein Blutzuckermessgerät zum Zeitpunkt der Randomisierung. Der Verlauf der Nüchternplasmaglucose und des HbA_{1c}-Wertes, sowie der selbstgemessenen Plasmaglucose wurden beobachtet.

Auch die kardiovaskulären Begleiterkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren sollten entsprechend der jeweiligen lokalen Therapiestandards und nach Ermessen des Prüfarztes behandelt werden. Der Anteil der Patienten, die während der Studie zusätzlich zur ihrer bestehenden Therapie eine neue kardiovaskuläre Begleitmedikation erhielten, war im Semaglutid-Arm vergleichbar mit dem der Kontrollgruppe. Eine Notfallmedikation war als Teil des SoC ohne weitere Vorgaben jederzeit für alle Patienten erlaubt.

SUSTAIN 6

In der Studie SUSTAIN 6 wurde Semaglutid s.c. bzw. Placebo zusätzlich zur bestehenden Standardtherapie (SoC) sowohl des T2DM als auch der kardiovaskulären Begleiterkrankungen verabreicht. Um eine angemessene glykämische Kontrolle aufrecht zu erhalten (*Treat-to-target*-Prinzip auf Basis der Standards der Behandlung von T2DM [100] bzw. lokaler klinischer Praxis), durfte die bestehende Therapie im Rahmen des SoC individuell je nach Bedürfnissen der Patienten angepasst werden sowie auch weitere antidiabetische Arzneimittel der Therapie hinzugefügt werden. Hierbei wurden die Prüfarzte mittels an lokale Empfehlungen angepassten Newslettern an die anzustrebenden Therapie-Zielwerte erinnert und dazu ermutigt, weitere Glucose-senkende Arzneimittel bei Bedarf hinzuzufügen. Die Gabe von GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA), DDP-4-Inhibitoren oder Pramlintid war dabei allerdings nicht erlaubt, da diese den Inkretin-Signalweg beeinflussen. Anpassungen des SoC waren grundsätzlich über den gesamten Studienverlauf hinweg erlaubt. Eine Einschränkung lag für Patienten vor, die schon zum Zeitpunkt der Randomisierung mit Insulin behandelt wurden. So durfte deren Insulindosis zwar bei Notwendigkeit (z. B. bei einem hohen Risiko für Hypoglykämien) angepasst werden, eine Erhöhung der Insulindosis sollte aber, außer zur Behandlung schwerer Hyperglykämien oder zur Vorbeugung akuter diabetischer Komplikationen, grundsätzlich in den ersten 12 Wochen nach Randomisierung vermieden werden (Zeitraum bis zum Vorliegen einer konstanten Semaglutid-Dosis). Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten entsprechend der lokalen Therapiestandards und nach Ermessen des Prüfarztes behandelt werden. Eine Notfallmedikation war als Teil des SoC ohne weitere Vorgaben jederzeit für alle Patienten erlaubt.

Nahezu alle Patienten (98,6 %) erhielten, ihrer langjährigen Vorerkrankung angemessen, bereits zu Baseline antidiabetische Medikation (Tabelle 4-21).

Die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 bilden damit die vom G-BA definierten Therapiestufen (Zweifachtherapie, Dreifachtherapie, Kombination mit Insulin) im Rahmen des SoC vollständig ab. Die gemäß den Einschlusskriterien erlaubte antidiabetische Medikation ist somit über alle Teilanwendungsgebiete hinweg betrachtet mit der vom G-BA festgelegten zVT vereinbar. Eine Auswertung nach Teilanwendungsgebieten ist methodisch nicht sinnvoll, da dies zu einem Bruch der Randomisierung sowie zu einer zu geringen Patientenzahl in den einzelnen Teilpopulationen und somit zu einer starken Einschränkung der Ergebnissicherheit der Studie führen würde.

Die Darstellung aller vom G-BA definierten Teilanwendungsgebiete gemeinsam gegenüber SoC + Placebo wurde vom G-BA bereits in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu kardiovaskulären Langzeitstudien im Anwendungsgebiet T2DM für die Bewertung des Zusatznutzens akzeptiert [17-20].

Eignung der Analyse der Meta-Analyse (PIONEER 6 und SUSTAIN 6)

Die Ergebnisse der im vorliegenden Anwendungsgebiet eingeschlossenen Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 wurden meta-analytisch zusammengefasst. Die Studien sind hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit für die Zusammenfassung der Ergebnisse mittels einer Meta-Analyse geeignet und weisen eine ausreichend hohe medizinische und methodische Vergleichbarkeit auf (siehe Patientencharakteristika und Studienbeschreibungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 sowie Operationalisierung der Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2.2).

Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer Studie

Bezüglich der Aussagesicherheit stellt das IQWiG für die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen besondere methodische Anforderungen. So ist es laut IQWiG Methodenpapier in Ausnahmefällen möglich, aus einer einzelnen Studie für einen Endpunkt einen Beleg des Zusatznutzens für eine (Teil-)Population abzuleiten, wenn diese Studie bestimmte Kriterien erfüllt [12]. Dazu zählen eine sehr hohe Anzahl an Studienteilnehmern (> 1000 Patienten pro Studienarm), das Vorliegen einer multizentrischen Studie mit ≥ 10 Studienzentren, eine hohe Signifikanz des Effektschätzers für den entsprechenden Endpunkt ($p < 0,001$), die interne Konsistenz des Ergebnisses (homogene Effektschätzer für alle Teilpopulationen) sowie das Vorliegen von Auswertungen für alle relevanten Endpunkte für diese Teilpopulationen.

Die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 erfüllen bezogen auf die *a priori* geplante Analyse diese Anforderungen an das Studiendesign. Daher können sie als Einzelstudien grundsätzlich zur Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen herangezogen werden. Die Meta-Analyse (PIONEER 6/ SUSTAIN 6) erfüllt ebenso die Anforderungen und kann daher zur Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen von Semaglutid herangezogen werden. Bei Endpunkten, die im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung eine deutliche Heterogenität aufweisen und daher die Ergebnisse der Einzelstudien herangezogen werden, wird aufgrund der reduzierten Aussagesicherheit die Beleglage als Hinweis eingestuft [12]. Dies gilt auch für Endpunkte, die nur in einer der beiden Studien erhoben worden sind.

Zusammenfassend ergibt sich daraus folgende Ergebnissicherheit, Einstufung der Beleglage und Zielgrößenkategorie für patientenrelevante Endpunkte (Tabelle 4-198):

Tabelle 4-198: Ergebnissicherheit, Einstufung der Beleglage und Zielgrößenkategorie für patientenrelevante Endpunkte

Nutzendimension Endpunkt	Ergebnissicherheit hoch/mäßig/gering	Einstufung der Beleglage Beleg/Hinweis/Anhaltspunkt	Zielgrößenkategorie
Mortalität			
Gesamtmortalität ¹	hoch	Hinweis	Gesamtmortalität
Kardiovaskulärer Tod ¹	hoch	Hinweis	Gesamtmortalität

Nutzendimension Endpunkt	Ergebnissicherheit hoch/mäßig/gering	Einstufung der Beleglage Beleg/Hinweis/Anhaltspunkt	Zielgrößenkategorie
Morbidität			
MACE ¹ (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall)	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Nicht tödlicher Schlaganfall ¹	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Transitorische ischämische Attacke (TIA) ¹	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Nicht tödlicher Myokardinfarkt ¹	hoch	Hinweis	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris ¹	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ¹	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Koronare Revaskularisierung	hoch	Hinweis	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie	hoch	Hinweis	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Komplikationen diabetischer Retinopathie	hoch	Hinweis	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen

Nutzendimension Endpunkt	Ergebnissicherheit hoch/mäßig/gering	Einstufung der Beleglage Beleg/Hinweis/Anhaltspunkt	Zielgrößenkategorie
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Änderung des Körpergewichts	hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36v2	mäßig	Hinweis	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Sicherheit			
Gesamtrate UE	hoch	Hinweis	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Gesamtrate SUE	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Gesamtrate SUE ohne diabetische Folgekomplikationen	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Studienabbruch aufgrund von UE	hoch	Beleg	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
UE speziellen Interesses (UESI)			
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie	hoch	Hinweis	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen

Nutzendimension Endpunkt	Ergebnissicherheit hoch/mäßig/gering	Einstufung der Beleglage Beleg/Hinweis/Anhaltspunkt	Zielgrößenkategorie
Symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL)	hoch	Hinweis	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
schwere Hypoglykämie (als SUE berichtet)	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Pankreatitis	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Neoplasien	hoch	Beleg	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Akute Nierenschädigung ¹	hoch	Hinweis	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Reaktionen an der Injektionsstelle	hoch	Hinweis	Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
1: Ereignisse dieses Endpunktes unterlagen der Bewertung durch ein externes Komitee (<i>Event Adjudication Committee, EAC</i>). Aufgrund der höheren Validität werden nur EAC-bestätigte Ereignisse dargestellt.			

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko basiert auf § 5 Abs. 7 AM-NutzenV [14]. Dem folgend werden die Schweregrade der jeweiligen Symptome sowie das Ausmaß der Verbesserung für die Beurteilung herangezogen.

Für stetige Effektmaße wird bei statistisch signifikanten Mittelwertdifferenzen die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen (Semaglutid/Placebo) herangezogen. Dabei wird einem Vorschlag von Cohen [109] 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 6 sowie der Beurteilung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im AMNOG-Verfahren von Semaglutid s.c. basierend auf der Studie SUSTAIN 6 (D-404) [11]. So sind die Studien und die Meta-Analyse insgesamt dazu geeignet, einen Beleg für einen Zusatznutzen für Semaglutid abzuleiten.

Die Studienpopulationen der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 entsprechen, wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben, in den demografischen sowie den krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Zielpopulation – Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko in Deutschland. Es zeigte sich darüber hinaus über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg nahezu keine Effektmodifikation für den potentiellen Effektmodifikator Region (Europa vs. Rest der Welt und OECD- vs. nicht OECD-Länder).

Zusammenfassend sind somit die Ergebnisse der Studie PIONEER 6 und SUSTAIN 6 sowie deren Meta-Analyse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Demnach kann auf Basis dieser Studien bzw. der Meta-Analyse ein Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber SoC bzw. der zVT abgeleitet werden.

Tabelle 4-199: Übersicht der direkt-vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Semaglutid + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC

Nutzendimension Bezeichnung des Endpunkts	Grundlage PIONEER 6/ SUSTAIN 6/ Meta-Analyse	Effektmaß ¹ [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
			Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Mortalität				
Gesamtmortalität ^{2,3,5}	PIONEER 6	HR: 0,51 [0,31; 0,84] p-Wert: 0,0078	beträchtlich	Hinweis
	SUSTAIN 6	HR: 1,03 [0,72; 1,47] p-Wert: 0,8671		
Kardiovaskuläre Mortalität ^{2,3,5}	PIONEER 6	HR: 0,49 [0,27; 0,92] p-Wert: 0,0261	beträchtlich	Hinweis
	SUSTAIN 6	HR: 0,96 [0,63; 1,44] p-Wert: 0,8258		
Morbidität				
Kardiovaskuläre Morbidität				
MACE ^{1,2} (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall)	Meta-Analyse	HR: 0,76 [0,62; 0,92] p-Wert: 0,0062	beträchtlich	Beleg
Nicht tödlicher Schlaganfall ^{1,2}	Meta-Analyse	HR: 0,65 [0,43; 0,97] p-Wert: 0,0346	beträchtlich	Beleg
Transitorische ischämische Attacke (TIA) ^{1,2}	Meta-Analyse	HR: 0,69 [0,36; 1,32] p-Wert: 0,2605	Zusatznutzen nicht belegt	-
Nicht tödlicher Myokardinfarkt ^{2,3}	PIONEER 6	HR: 1,18 [0,73; 1,90] p-Wert: 0,5044	Zusatznutzen nicht belegt.	-
	SUSTAIN 6	HR: 0,73 [0,50; 1,06] p-Wert: 0,1004		
Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris ^{1,2}	Meta-Analyse	HR: 0,98 [0,60; 1,58] p-Wert: 0,9202	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ^{1,2}	Meta-Analyse	HR: 1,03 [0,75; 1,40] p-Wert: 0,8677	Zusatznutzen nicht belegt.	-
Koronare Revaskularisierung ⁴	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	beträchtlich	Hinweis
	SUSTAIN 6	HR: 0,678 [0,500; 0,919] p-Wert: 0,0122		
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie ⁴	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	beträchtlich	Hinweis
	SUSTAIN 6	HR: 0,609 [0,444; 0,837] p-Wert: 0,0022		

<i>Nutzendimension</i>	<i>Grundlage</i>	<i>Effektmaß¹ [95 %-KI]</i>	<i>Zusatznutzen</i>	
Bezeichnung des Endpunkts	PIONEER 6/ SUSTAIN 6/ Meta-Analyse	p-Wert	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Komplikationen bei diabetischer Retinopathie ⁴	PIONEER 6	<i>Siehe UESI</i>	Schadenspotenzial	Hinweis
	SUSTAIN 6	HR: 1,733 [1,097; 2,739] p-Wert: 0,0184		
Weitere diabetesspezifische Morbiditätsendpunkte				
Änderung des HbA _{1c} bis EoT ³	PIONEER 6	MWD: -0,66 [-0,74; -0,59] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -0,50 [-0,57; -0,43]	gering	Beleg
	SUSTAIN 6	MWD: -0,87 [-0,97; -0,77] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -0,54 [-0,61; -0,47]		
Änderung des Körpergewichts bis EoT ¹	Meta-Analyse	MWD: -3,52 [-3,80; -3,24] p-Wert: < 0,0001 Hedges' g: -0,63 [-0,68; -0,58]	gering	Beleg
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SF-36v2				
PCS ⁴	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Zusatznutzen nicht belegt.	-
	SUSTAIN 6	MD: 1,05 [0,50; 1,60] p = 0,0002 H' g: 0,09 [0,02; 0,16]		
MCS ⁴	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Zusatznutzen nicht belegt.	-
	SUSTAIN 6	MD: 0,57 [-0,11; 1,25] p = 0,1023		
Sicherheit				
Gesamtraten				
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE ^{1,4,6}	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Zusatznutzen / Schadenspotenzial nicht belegt. ⁶	-
	SUSTAIN 6	HR: 1,10 [1,03; 1,19] p-Wert: 0,0075		
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE ¹	Meta-Analyse	HR: 0,88 [0,81; 0,97] p-Wert: 0,0074	beträchtlich	Beleg

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<i>Nutzendimension</i> Bezeichnung des Endpunkts	<i>Grundlage</i> PIONEER 6/ SUSTAIN 6/ Meta-Analyse	Effektmaß¹ [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
			Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE ohne diabetische Folgekomplikationen ¹	Meta-Analyse	HR: 0,90 [0,82; 1,00] p-Wert: 0,0417	beträchtlich	Beleg
Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE ¹	Meta-Analyse	HR: 1,94 [1,64; 2,29] p-Wert: < 0,0001	Schadenspotenzial	Beleg
SOC Operationen und medizinische Eingriffe (SUE) ¹	Meta-Analyse	HR: 0,70 [0,54; 0,91] p-Wert: 0,0073	gering	Beleg
SOC Gastrointestinale Erkrankungen (SUE) ¹	Meta-Analyse	HR: 1,42 [1,06; 1,92] p-Wert: 0,0207	Schadenspotenzial	Beleg
PT Vorhofflimmern (SUE) ¹	Meta-Analyse	HR: 0,62 [0,40; 0,96] p-Wert: 0,0316	gering	Beleg
<i>UE speziellen Interesses (UESI)</i>				
Diabetische Retinopathie und Komplikationen ⁴	PIONEER 6	HR: 1,11 [0,85; 1,45] p-Wert: 0,4568	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt	-
	SUSTAIN 6	<i>Siehe Komplikationen bei diabetischer Retinopathie</i>		
Symptomatische Hypoglykämie (PG < 56 mg/dL) ⁴	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
	SUSTAIN 6	HR: 1,11 [0,96; 1,28] p-Wert: 0,1692		
Schwere Hypoglykämie ¹	Meta-Analyse	HR: 1,26 [0,76; 2,08] p-Wert: 0,3748	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt	-
Reaktionen an der Injektionsstelle (MedDRA-Suche) ⁴	PIONEER 6	<i>Nicht erhoben</i>	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt.	-
	SUSTAIN 6	HR: 0,81 [0,43; 1,53] p-Wert: 0,5155		
Pankreatitis (MedDRA-Suche) ¹	Meta-Analyse	HR: 0,46 [0,16; 1,31] p-Wert: 0,1453	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt	-
Neoplasie (MedDRA-Suche) ¹	Meta-Analyse	HR: 0,89 [0,68; 1,16] p-Wert: 0,3878	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt	-

Nutzendimension Bezeichnung des Endpunkts	Grundlage PIONEER 6/ SUSTAIN 6/ Meta-Analyse	Effektmaß ¹ [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
			Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Akute Nierenschädigung ^{2,4}	PIONEER 6	HR: 0,99 [0,63; 1,55] p-Wert: 0,9645	Zusatznutzen/ Schadenspotenzial nicht belegt	-
	SUSTAIN 6	<i>Nicht erhoben</i>		

1: Die dargestellten Effektschätzer wurden *post-hoc* nach den Anforderungen des G-BA berechnet.
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: Meta-analytische Zusammenfassung nicht möglich, da eine signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vorlag
4: Meta-analytische Zusammenfassung nicht möglich, da in der Studie SUSTAIN 6 oder PIONEER 6 nicht erhoben
5: Um eine Doppelzählung zu vermeiden, wird nur der Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet.
6: Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1.1 beschrieben, zeigt die Time-to-Event-Analyse trotz eines numerischen Vorteils einen signifikanten Nachteil. Dieser Unterschied kommt aufgrund des frühen Auftretens der UE zustande. Die Analyse des Risk Ratios bestätigt diese Einschätzung (RR: 0,99 [0,97; 1,02], P-Wert: 0,5299).

Mortalität

Im Rahmen der Studie **PIONEER 6** wurde auf Einzelstudienebene ein signifikanter Vorteil für Semaglutid oral + SoC in den Endpunkten „Gesamtmortalität“ sowie „kardiovaskulärer Tod“ beobachtet:

- Gesamtmortalität: statistisch signifikante Reduktion um 49 % (HR: 0,51 [0,31; 0,84]; p-Wert: 0,0078)
- kardiovaskulärer Tod: statistisch signifikante Reduktion um 51 % (HR: 0,49 [0,27; 0,92] p-Wert: 0,0261)

Aufgrund der als relevant erachteten vorliegenden mittelmäßigen bis substanziellen Heterogenität zwischen den Studien werden statt der Meta-Analyse die Ergebnisse der Einzelstudien zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Gemäß der AM-NutzenV entspricht die Risikoreduktion in der kardiovaskulären Mortalität in **PIONEER 6** einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer, woraus sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Semaglutid oral ergibt. Zwar liegt in der Studie SUSTAIN 6 numerisch ebenfalls ein möglicher Vorteil für Semaglutid s.c. vor, dieser ist jedoch sehr gering und statistisch nicht signifikant. Auf Grund dieser Diskrepanz zwischen den beiden Studien wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von einem Beleg auf einen Hinweis heruntergestuft. Um eine Doppelzählung der Ereignisse zu vermeiden wird nur der Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität“ zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie *Mortalität* auf Basis der Ergebnisse von PIONEER 6 somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Semaglutid oral + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC.

Morbidität

Der Zusatznutzen von Semaglutid in der Endpunktkategorie *Morbidität* wurde anhand kardiovaskulärer und weiterer diabetesspezifischer Endpunkte bewertet. Zu den kardiovaskulären Endpunkten gehörten der kombinierte Endpunkt „MACE“, die in diesem Endpunkt enthaltenen Einzelereignisse „nicht tödlicher Schlaganfall“ und „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ sowie die Endpunkte „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“, „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ und „transiente ischämische Attacke“. Diabetesspezifische Endpunkte der Kategorie Morbidität waren die „Änderung des HbA_{1c} bis Ende der Behandlung“ sowie „Änderung des Körpergewichts bis Ende der Behandlung“.

Bereits im AMNOG-Verfahren von Semaglutid s.c. (D-404, basierend auf der Studie SUSTAIN 6) bewertete Endpunkte sind darüber hinaus „Koronare Revaskularisierung“, „Neue oder sich verschlechternde Nephropathie“, „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ und „Schilddrüsenerkrankungen“.

Kardiovaskuläre Morbidität

Die **Meta-Analyse** des primären Endpunktes „MACE“ ergab für Semaglutid + SoC eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 24 % gegenüber Placebo + SoC (HR: 0,76 [0,62; 0,92], p-Wert: 0,0062). Bezogen auf die einzelnen von „MACE“ umfassten Zielereignisse beruht dieser Vorteil für Semaglutid insbesondere auf einer statistisch signifikanten Risikoreduktion um 35 % für den Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“ in der Meta-Analyse (HR: 0,65 [0,43; 0,97], p-Wert: 0,0346). Nicht tödliche Schlaganfälle sind sowohl bezüglich ihrer akuten Symptome als auch aufgrund ihrer Langzeitkomplikationen, wie der hohen Wahrscheinlichkeit einer lebenslangen Behinderung, in hohem Maße patientenrelevant. Zudem haben nicht tödliche Schlaganfälle eine außergewöhnlich große sozialmedizinische Bedeutung, da die hohe Behandlungsintensität sowohl im Akutstadium als auch der Folgekomplikationen eine enorme finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem darstellt.

Für das andere MACE-Zielereignis „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ werden aufgrund einer mittelmäßigen bis substanziellen Heterogenität die Ergebnisse der Einzelstudien herangezogen. Es lagen weder in der **PIONEER 6** noch in der **SUSTAIN 6** signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Für die Endpunkte „Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris“ und „transitorische ischämische Attacke“ sowie dem Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ lagen in der **Meta-Analyse** keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für den Endpunkt „Koronare Revaskularisierung“ zeigte sich in der Studie **SUSTAIN 6** eine statistisch signifikante Risikoreduktion zugunsten von Semaglutid s.c. + SoC (HR: 0,678 [0,500; 0,919]).

Mikrovaskuläre Morbidität

Die Analyse des Endpunktes „neue oder sich verschlechternde Nephropathie“ aus **SUSTAIN 6** ergab eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos, eine Nephropathie zu erleiden. Für Semaglutid s.c. + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC war das Risiko um 39 % gesenkt (HR: 0,609 [0,444; 0,837]). In der PIONEER 6 wurde dieser Endpunkt nicht als prä-spezifizierter Endpunkt erhoben. Gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“ [16] ist die Nierenerkrankung eine der häufigsten und gefährlichsten Komplikationen, welche 20–40 % aller Patienten mit Diabetes (definiert ab Mikroalbuminurie) im Krankheitsverlauf entwickeln [16]. Im fortgeschrittenen Stadium führt sie ohne Nierenersatztherapie zum Tod. Menschen mit Diabetes und Nephropathie haben ein weitaus höheres Risiko an kardiovaskulären Folgeerkrankungen zu versterben, als eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln [68]. Die Albuminurie und der Nierenfunktionsverlust sind unabhängige Risikomarker für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Die Wahrscheinlichkeit für Menschen mit Diabetes an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben, liegt um ein Vielfaches höher als die Wahrscheinlichkeit eine Niereninsuffizienz zu entwickeln [68]. Bereits eine Albuminurie ist für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ein starker Risikomarker. Je höher die Albuminausscheidung bei der Ausgangsuntersuchung ist, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit eines Fortschreitens bis hin zu Proteinurie [69].

Dem gegenüber steht ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ unter der Therapie mit Semaglutid s.c. + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC aus der Studie **SUSTAIN 6**.

Es ist bekannt, dass eine schnelle und intensive Verbesserung der glykämischen Kontrolle, insbesondere bei Patienten mit langer Dauer der Diabetes-Erkrankung, hohem Ausgangs HbA_{1c}-Wert und mit vorbestehenden Komplikationen diabetischer Retinopathien und unter Insulinbehandlung, zu einer vorübergehenden Verschlechterung bestehender diabetischer Retinopathien führen kann [72]. Langfristig betrachtet, kann eine adäquate glykämische Kontrolle jedoch die Progression von Retinopathien verlangsamen [103, 107]. Die Mehrheit der Patienten, bei denen im Verlauf der Studie SUSTAIN 6 eine Komplikation diabetischer Retinopathie auftrat, wiesen bereits zu Studienbeginn eine diesbezügliche Vorerkrankung auf. So war für Patienten ohne Retinopathie in der Vorgeschichte das Risiko, eine Retinopathie zu erleiden, unter Semaglutid-Behandlung im Vergleich zu Placebo + SoC nicht erhöht [72]. Die typischen diabetesbedingten Komplikationen im Auge reichen von einer Sehschärfenminderung durch die diabetische Retinopathie, einer vorzeitigen Linsentrübung bis hin zur Erblindung [70]. Mittels augenärztlicher Vorsorgeuntersuchungen und rechtzeitiger Therapie kann eine Erblindung in der Regel verhindert werden [70].

Bezogen auf die einzelnen Zielereignisse beruhte der Behandlungsunterschied im Endpunkt „Komplikationen diabetischer Retinopathie“ auf der Notwendigkeit einer Photokoagulation sowie Glaskörperblutungen. Es wurden nur eine sehr geringe Anzahl Diabetes-bedingter Erblindungen verzeichnet.

In der Analyse der PIONEER 6 ergab sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen im Zusammenhang mit Retinopathien. Dies ist vermutlich eine Konsequenz aus der eingeschlossenen Patientenpopulation in PIONEER 6. So waren die Ausschlusskriterien der Studie PIONEER 6 wie folgt definiert: Patienten bei denen 90 Tage vor Screening bis zur Randomisierung ein positiver Befund bezüglich einer proliferativen diabetischen Retinopathie bzw. einer behandlungsbedürftigen Makulopathie aufgetreten war, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Unter der Therapie mit Semaglutid + SoC wurde demnach eine signifikante Risikoreduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere des schwerwiegenden Symptoms „nicht tödlicher Schlaganfall“ erreicht. Zudem zeigten sich eine signifikante Risikoreduktion bezüglich koronarer Revaskularisierungen und bezüglichlicher neuer oder sich verschlechternder Nephropathien. Dem gegenüber steht ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für „Komplikationen bei diabetischer Retinopathie“ unter der Therapie mit Semaglutid s.c. + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC aus der Studie SUSTAIN 6. Dies entspricht insgesamt gemäß AM-NutzenV einer Verringerung von schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung, aus der sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Placebo + SoC ableiten lässt.

Weitere diabetesspezifische Morbiditätsendpunkte

Die Analyse des Endpunktes „Änderung des HbA_{1c} bis Ende der Behandlung“ ergab einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil mittlerer Effektstärke zugunsten von Semaglutid (**PIONEER 6:** H' g: -0,50 [-0,57; -0,43]; **SUSTAIN 6:** H' g: -0,54 [-0,61; -0,47]). Gemäß Nationaler VersorgungsLeitlinie [16], ist die Senkung des HbA_{1c}-Wertes zur Vorbeugung von Folgekomplikationen nach wie vor ein primäres Ziel der Therapie des T2DM.

Auch die Analyse des Endpunktes „Änderung des Körpergewichts bis Ende der Behandlung“ ergab in der **Meta-Analyse** einen klinisch relevanten, statistisch signifikanten Vorteil für Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC (H' g: -0,63 [-0,68; -0,59]).

Da es sich bei der Senkung des HbA_{1c}-Wertes und der Reduktion des Körpergewichtes gemäß AM-NutzenV um eine Verringerung eines nicht schwerwiegenden Symptoms handelt, lässt sich aus diesem Morbiditätsendpunkt ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** für Semaglutid + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC ableiten.

Fazit Morbiditätsendpunkte

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie *Morbidität* somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Semaglutid + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Zusatznutzen von Semaglutid in der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des generischen Fragebogens SF-36 (Version 2) in **SUSTAIN 6** untersucht. In PIONEER 6 wurde keine Lebensqualität abgefragt.

Die Analyse der körperlichen Summenskala (PCS) sowie der zugehörigen einzelnen Dimensionen ergab gemessen an der Mittelwertdifferenz jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil für Semaglutid s.c. + SoC gegenüber Placebo + SoC. Das zugehörige Hedges' g liegt jedoch sowohl für die PCS als auch für die einzelnen Dimensionen unterhalb von 0,2, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich um einen irrelevanten Effekt handelt. Die Analyse der psychischen Summenskala (MCS) sowie der zugehörigen einzelnen Dimensionen ergab keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Zusatznutzen von Semaglutid s.c. + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC in der Endpunkt-kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist damit nicht belegt. Es ist aber hervorzuheben, dass trotz dem vermehrten Auftreten typischer gastrointestinaler Nebenwirkungen kein Nachteil bei der Behandlung mit Semaglutid s.c. im Vergleich zu Placebo in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität besteht, sondern sich die Lebensqualität der Patienten leicht verbesserte.

Sicherheit

Der Zusatznutzen von Semaglutid in der Endpunktkategorie *Sicherheit* wurde anhand der Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), unerwünschter Ereignisse (UE) und vorzeitiger Therapieabbrüche aufgrund UE sowie einzelner UE speziellen Interesses (UESI) untersucht.

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Die Analyse der Gesamtrate der SUE ergab in der **Meta-Analyse** einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Semaglutid + SoC (HR: 0,88 [0,81; 0,97], p-Wert: 0,0074). Auch unter Ausschluss der diabetischen Folgekomplikationen (definiert mit Hilfe einer Auswahl an PTs, die makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen des Diabetes darstellen) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Semaglutid + SoC (HR: 0,90 [0,82; 1,00], p-Wert: 0,0417). Dies zeigt, dass der Vorteil zugunsten von Semaglutid bestehen bleibt, auch wenn Ereignisse abgezogen werden, die bereits unter Morbidität berücksichtigt wurden.

In der Studie PIONEER 6 wurde ein zielgerichteter Ansatz für die Erhebung von Sicherheitsdaten verfolgt, da die restlichen Studien im PIONEER-Programm sowie das SUSTAIN-Studienprogramm von Semaglutid s.c. das Sicherheitsprofil des Wirkstoffs Semaglutid bereits hinreichend abbildeten. Aufgrund der unterschiedlichen Endpunkterhebungen wird an dieser Stelle nur die UE-Gesamtrate der Studie SUSTAIN 6 dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2). In der Studie **SUSTAIN 6** war mittels der Time-to-Event-Analyse ein signifikanter Nachteil gegenüber Placebo +SoC beobachtet worden, wobei die Risk Ratio weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der Behandlungen zeigt (RR: 0,99 [0,97; 1,02]; p-Wert: 0,5299).

Die Anzahl der Patienten, welche die Therapie aufgrund von UE vorzeitig abgebrochen haben, war in der **Meta-Analyse** unter Semaglutid + SoC signifikant erhöht (HR: 1,94 [1,64; 2,29]). Dies ist vorwiegend auf die Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ zurückzuführen. Hierbei waren die häufigsten Ereignisse Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö. Ein Großteil der berichteten gastrointestinalen Ereignisse wurde bezüglich des Schweregrades aber als mild bis moderat eingestuft. Entsprechend zeigt die **Meta-Analyse** einen signifikanten Nachteil im SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ (SUE) vor (HR: 1,42 [1,06; 1,92] p-Wert: 0,0207).

Gastrointestinale Ereignisse waren zudem die häufigste Ursache für Therapieabbrüche aufgrund von UE, weshalb diese beiden Kategorien von UEs gemeinsam zu betrachten sind. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind eine bekannte Begleiterscheinung der Therapie mit GLP-1 Rezeptoragonisten. So sind auch nach Ansicht des G-BA „*im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden [...]. Es ist daher fraglich inwieweit einzelne Symptome als jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können*“ [110].

In der SOC „Operationen und medizinische Eingriffe“ (HR: 0,70 [0,54; 0,91]) sowie beim PT „Vorhofflimmern“ (HR: 0,86 [0,58; 1,26]) ergab sich in der **Meta-Analyse** jeweils eine statistisch signifikante Reduktion der Ereignisse unter Semaglutid.

Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses (UESI)

Die Analyse des Endpunktes „schwere Hypoglykämie“ ergab in der **Meta-Analyse** keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch die Analyse des Endpunktes „symptomatische Hypoglykämie“ (**SUSTAIN 6**) ergab keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Ergebnisse bestätigen, dass Semaglutid s.c. bei langfristiger und effektiver Senkung des HbA_{1c}-Wertes nicht zu einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien führt.

Die Analyse der UESI „Pankreatitis“, „Neoplasien“ (**Meta-Analyse**), „Akute Nierenschädigung“ (**PIONEER 6**) sowie „Reaktionen an der Injektionsstelle“ (**SUSTAIN 6**) ergab keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie *unerwünschte Ereignisse* aus der Meta-Analyse ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Semaglutid + SoC gegenüber der zVT SoC + Placebo für die Endpunkte „Gesamtrate SUE“, „Operationen und medizinische Eingriffe“ und „Vorhofflimmern“. Dem gegenüber steht ein vermehrtes Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen, welches sich auch in einer höheren Rate an Therapieabbrüchen aufgrund UE widerspiegelt. Gemäß AM-NutzenV die Vermeidung schwerwiegender potenzieller Nebenwirkungen der Behandlung höher zu bewerten als die Vermeidung nicht schwerwiegender potenzieller Nebenwirkungen. Insgesamt ergibt sich daher in der Endpunktkategorie *Sicherheit* ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC.

Fazit

Die Ergebnisse der diesem Dossier zugrunde liegenden Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 und die Meta-Analyse (PIONEER 6 und SUSTAIN 6) belegen die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid zur Behandlung des T2DM bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Aufgrund der Größe der Studienpopulation von 3.418 Patienten bzw. 6.715 Patienten in der Meta-Analyse und der besonders vulnerablen Patientenpopulation sind die Ergebnisse dieser Studien von außerordentlicher Relevanz.

Insgesamt ergibt sich für die Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Semaglutid + SoC gegenüber der zVT Placebo + SoC. Der Zusatznutzen basiert auf Vorteilen in den Endpunktkategorien *Mortalität*, *Morbidität* und *Sicherheit*. Besonders hervorzuheben ist die beobachtete kardiovaskuläre Risikoreduktion, die sich insbesondere in der Reduktion des Risikos für das Auftreten nicht tödlicher Schlaganfälle (*Morbidität*) durch die Behandlung mit Semaglutid + SoC zeigt. Der Zusatznutzen von Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC in der Endpunktkategorie *Morbidität* zeigt sich darüber hinaus in signifikanten Vorteilen hinsichtlich der Vermeidung von koronaren Revaskularisierungen, Nephropathien, der Senkung des HbA_{1c}-Wertes sowie der Reduktion des Körpergewichts der Patienten.

Bezüglich der Sicherheit zeigt Semaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtrate der SUE gegenüber der Therapie mit Placebo + SoC. Außerdem wurde in den Studien eine signifikante Reduktion von UE in der SOC „Operationen und medizinische Eingriffe“ sowie beim PT „Vorhofflimmern“ beobachtet. Die für die Therapie mit GLP-1 Rezeptoragonisten typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen, die auch in einer erhöhten Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UE resultierten, stellen den Zusatznutzen von Semaglutid in der Endpunktkategorie *Sicherheit* hingegen nicht in Frage, da es sich dabei überwiegend um nicht schwerwiegende Ereignisse handelte.

In der Gesamtbewertung der einzelnen Endpunktkategorien ist eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT festzustellen, die sich in einer Verlängerung der Lebensdauer, einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen äußert. Entsprechend § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV [14] liegt für Semaglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko somit insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Placebo + SoC vor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-200: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle durch ein oder mehrere blutzuckersenkende Arzneimittel, zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität	beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Beleg)

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

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 2005²⁴, Molenberghs 2010²⁵). 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.

²⁴ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁵ 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁶) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁷) 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.

²⁶ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁷ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Information zur Dossierpflicht bezüglich der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Semaglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-110.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): E-Mail vom 28.04.2020 bezüglich: "Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Semaglutid"
7. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung AdWMF (2016): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK Langfassung - 4. Auflage, 2016. [Zugriff: 25.06.2018]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4aufl-vers1-lang.pdf>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin; Verfahrensnummer D-214. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf.
9. Novo Nordisk A/S (2018): Ozempic®; Fachinformation. Stand: 03/2020 [Zugriff: URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. 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.
11. Novo Nordisk Pharma GmbH (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Semaglutid (Ozempic) - Modul 4E.
12. IQWiG (2017): Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 03.01.2018]. URL: <http://iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

13. European Medicines Agency (2017): Assessment Report - Ozempic. [Zugriff: 22.02.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004174/WC500244165.pdf.
14. 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>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V Beratungsanforderung 2017-B-214 (Wirkstoff: Semaglutid).
16. 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>.
17. 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 - Empagliflozin; Verfahrensnummer D-214. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf.
18. 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 - Sitagliptin. [Zugriff: 18.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4131/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_TrG.pdf.
19. 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.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): 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 - Semaglutid; Verfahrensnummer D-404. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5724/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_TrG.pdf.
21. 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>.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse)

- (Diabetes mellitus Typ 2)). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4088/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_BAnz.pdf.
23. 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; Verfahrensnummer D-045. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Absatz 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid). [Zugriff: 07.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2647/2014-01-23_AM-RL-III_Studie%20%C2%A792-Glinide_TrG.pdf.
 27. 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_Sacubitril_Valsartan_D-207_TrG.pdf.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Young BA, Lin E, Von Korff M, Simon G, Ciechanowski P, Ludman EJ, et al. (2008): Diabetes complications severity index and risk of mortality, hospitalization, and healthcare utilization. The American journal of managed care; 14(1):15-23.
 31. Laakso M (2001): Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. J Intern Med; 249(3):225-35.
 32. 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.
 33. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und DiabetesDE Deutsche Diabetes-Hilfe (2019): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019. [Zugriff: 14.04.2020]. URL: https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2019.pdf.
 34. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2020): Schlaganfall - DEGAM-Leitlinie Nr. 8. [Zugriff: 09.09.2020]. URL:

- https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-011_Schlaganfall/053-011_LL_Schlaganfall.pdf.
35. Bergström L, Irewall AL, Söderström L, Ögren J, Laurell K, Mooe T (2017): One-Year Incidence, Time Trends, and Predictors of Recurrent Ischemic Stroke in Sweden From 1998 to 2010: An Observational Study. *Stroke*; 48(8):2046-51.
 36. Lee M, Wu YL, Ovbiagele B (2016): Trends in Incident and Recurrent Rates of First-Ever Ischemic Stroke in Taiwan between 2000 and 2011. *Journal of stroke*; 18(1):60-5.
 37. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP (2011): Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*; 42(5):1489-94.
 38. Boulanger M, Béjot Y, Rothwell PM, Touzé E (2018): Long-Term Risk of Myocardial Infarction Compared to Recurrent Stroke After Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*; 7(2)
 39. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO (1998): Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology*; 50(1):208-16.
 40. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS (1997): Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology*; 48(4):891-5.
 41. Stahmeyer JT, Stubenrauch S, Geyer S, Weissenborn K, Eberhard S (2019): The Frequency and Timing of Recurrent Stroke: An Analysis of Routine Health Insurance Data. *Deutsches Arzteblatt international*; 116(42):711-7.
 42. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2017): S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. [Zugriff: 08.09.2020]. URL: <https://dgn.org/leitlinien/3409-030-117-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen-2017#:~:text=Die%20Diagnostik%20zerebrovaskul%C3%A4rer%20Erkrankungen%201%C3%A4sst,Akuttherapie%2C%20insbesondere%20eine%20Thrombolyse%20bzw>
 43. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012): Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. [Zugriff: 08.09.2020]. URL: https://dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/ll_22_2012_akuttherapie_des_isch_mischen_schlaganfalls_archiviert.pdf.
 44. Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J, Albers GW, Bornstein NM, Canhão P, et al. (2016): One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *The New England journal of medicine*; 374(16):1533-42.
 45. Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA (2007): Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Archives of internal medicine*; 167(22):2417-22.
 46. Khanevski AN, Bjerkreim AT, Novotny V, Naess H, Thomassen L, Logallo N, et al. (2019): Recurrent ischemic stroke: Incidence, predictors, and impact on mortality. *Acta neurologica Scandinavica*; 140(1):3-8.
 47. Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PA, Bamford J, Warlow CP, Rothwell PM (2003): Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack. *Stroke*; 34(8):e138-40.
 48. Ildstad F, Ellekjær H, Wethal T, Lydersen S, Sund JK, Fjærtøft H, et al. (2019): Stroke risk after transient ischemic attack in a Norwegian prospective cohort. *BMC neurology*; 19(1):2.

49. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S (2000): Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *Jama*; 284(22):2901-6.
50. Kompetenznetz Schlaganfall (2019): Symptome. [Zugriff: 21.02.2019]. URL: <http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/51.0.html>.
51. Ward A, Payne KA, Caro JJ, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL (2005): Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project. *European journal of neurology*; 12(4):264-7.
52. gesundheitsinformation.de (2018): Themen von A - Z: Schlaganfall. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/schlaganfall.2078.de.html>.
53. Kiphuth IC, Utz KS, Noble AJ, Köhrmann M, Schenk T (2014): Increased prevalence of posttraumatic stress disorder in patients after transient ischemic attack. *Stroke*; 45(11):3360-6.
54. Edmondson D, Richardson S, Fausett JK, Falzon L, Howard VJ, Kronish IM (2013): Prevalence of PTSD in Survivors of Stroke and Transient Ischemic Attack: A Meta-Analytic Review. *PloS one*; 8(6):e66435.
55. Garton AL, Sisti JA, Gupta VP, Christophe BR, Connolly ES, Jr. (2017): Poststroke Post-Traumatic Stress Disorder: A Review. *Stroke*; 48(2):507-12.
56. Hauffa R, Rief W, Brähler E, Martin A, Mewes R, Glaesmer H (2011): Lifetime traumatic experiences and posttraumatic stress disorder in the German population: results of a representative population survey. *The Journal of nervous and mental disease*; 199(12):934-9.
57. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2015): S3-Leitlinie - Teil 1 (Langversion) Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. [Zugriff: 08.09.2020]. URL: https://dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2015/PDFs_Download/030-133_lang_S3_Sekund%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02_archiviert.pdf.
58. Schmid T (2015): Costs of treating cardiovascular events in Germany: a systematic literature review. *Health economics review*; 5(1):27.
59. Robert Koch Institut, Statistisches Bundesamt (2008): Health in Germany. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: http://www.gbe-bund.de/pdf/gesundheitsbericht_E.pdf.
60. 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>.
61. Robert Koch Institut (2018): Gesundheitsmonitoring - Herz-Kreislauf-Erkrankungen. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/HKK/HKK_node.html.
62. Lindig C, Brüggenjürgen B, Willich S, Reinhold T (2010): Die Kosten des Schlaganfalls – eine Längsschnittanalyse. *PharmacoEconomics German Research Articles*; 8(2):97-107.
63. Fuchs S, Klauss V, Dieterle C, Wasem J, Aidelsburger P (2008): Behandlungskosten bei Myokardinfarkt, Schlaganfall und Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Risikofaktoren aus Sicht der Gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland. *PharmacoEconomics German Research Articles*; 6(1):3-18.

64. Caro JJ, Huybrechts KF, Duchesne I (2000): Management patterns and costs of acute ischemic stroke : an international study. For the Stroke Economic Analysis Group. *Stroke*; 31(3):582-90.
65. Kähm K, Laxy M, Schneider U, Rogowski WH, Lhachimi SK, Holle R (2018): Health Care Costs Associated With Incident Complications in Patients With Type 2 Diabetes in Germany. *Diabetes care*; 41(5):971-8.
66. Sitzer M, Neumann-Haefelin T, Berkefeld J, Steinmetz H (2003): Der Schlaganfall – eine Herausforderung für die klinische Forschung. *Forschung Frankfurt*; (3-4):19-26.
67. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2015): Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter Langfassung: 1. Auflage Version 6 September 2010, Zuletzt geändert: September 2015. [Zugriff: 13.09.2018]. URL: <https://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/nierenerkrankungen>.
68. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR (2003): Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international*; 63(1):225-32.
69. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH (1997): Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ*; 314(7083):783-8.
70. Kollias AN, Ulbig MW (2010): Diabetische Retinopathie. *Dtsch Arztebl International*; 107(5):75-84.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V Beratungsanforderung 2017-B-005 (Wirkstoff: Semaglutid - zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen.).
79. 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.
80. 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.
81. IQWiG (2019): Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A18-75). IQWiG-Berichte – Nr 721
82. IQWiG (2018): Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2 - Berichtsplan. Auftrag: V18-01, Version: 1.0, Stand: 08.08.2018. [Zugriff: 14.09.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/V18-01_Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Diabetes-mellitus-Typ-2_Berichtspl....pdf.
83. 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.
84. 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.
85. Cordiner R, Fisher M, Drummond RS (2016): SUSTAIN-6: cardiovascular safety of a once-weekly GLP-1 receptor agonist. Practical Diabetes; 33(8):266-8a.
86. Hamal S, Cherukuri L, Shaikh K, Kinninger A, Doshi J, Birudaraju D, et al. (2019): Effect of semaglutide on coronary atherosclerosis progression in patients with type II diabetes: rationale and design of the semaglutide treatment on coronary progression trial. Coronary artery disease; 31(3):306-14.
87. Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4221 - A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (PIONEER 6) - ctgov (NCT02692716). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02692716?view=record>
88. 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
89. 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). [Zugriff: 06.08.2020]. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02692716>
90. Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4221 - A trial investigating the cardiovascular safety of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - PIONEER 6 Cardiovascular outcomes - WHO ICTRP (EUCTR2015-003563-10-GB). [Zugriff: 06.08.2020]. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003563-10-GB>
91. Novo Nordisk A/S (2017): NN9924-4221 ver 3.0 dated 12 February 2016 U1111-1173-0750 - Cardiovascular outcomes - WHO ICTRP (CTRI/2017/02/007841). [Zugriff: 06.08.2020]. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007841>

92. Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-3744 - A Long-term, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multinational, Multi-centre Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 6 - Long-term Outcomes) - ClinicalTrials.gov (NCT01720446). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01720446>
93. 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
94. Novo Nordisk A/S. A Long-term, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multinational, Multi-centre Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN™ 6 - Long-term Outcomes) - SUSTAIN™ 6 - WHO ICTRP. 2016.
95. Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-3744 - A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN 6 Long term outcomes - WHO ICTRP (EUCTR2012-002839-28-GB). [Zugriff: 06.08.2020]. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002839-28-GB>
96. Novo Nordisk A/S (2016): 2012-002839-28 NCT01720446 NN9535-3744 U1111-1131-7227 - A Long-term, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multinational, Multi-centre Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 6 - Long-term Outcomes) - SUSTAIN 6 - WHO ICTRP (DRKS00005418). [Zugriff: 06.08.2020]. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005418>
97. Novo Nordisk A/S (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 (SUSTAIN 6 Long term outcomes) - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/011714). [Zugriff: 06.08.2020]. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011714>
98. Novo Nordisk A/S (2019): Studienbericht: PIONEER 6 – Cardiovascular outcomes trial - A trial investigating the cardiovascular safety of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes. Trial Phase: 3a. Studienbericht der Studie PIONEER 6 (NN9924-4221).
99. Novo Nordisk A/S (2016): Studienbericht: SUSTAIN 6 – Long-term Outcomes: A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes Trial Phase: 3a. Studienbericht der Studie SUSTAIN-6 (NN9535-3744).
100. American Diabetes Association (2012): Standards of medical Care in Diabetes - 2012. Diabetes care; 35 Suppl 1:S11-63.
101. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, et al. (2018): 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. Circulation; 137(9):961-72.
102. 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

103. Accordion Eye Study Group, Accordion Study Group (2016): Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. *Diabetes care*; 39(7):1089-100.
104. American Diabetes Association (2016): Standards of Medical Care in Diabetes—2016. *Diabetes care*; 39(Suppl 1):S1-S111.
105. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. (1995): Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes research and clinical practice*; 28(2):103-17.
106. The Diabetes Control Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. (1993): The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*; 329(14):977-86.
107. Group UKPDS (1998): Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England)*; 352(9131):837-53.
108. Novo Nordisk A/S (2017): Semaglutide subcutaneous once-weekly - NDA 209637 Briefing Document Endocrinologic and Metabolic Drug Advisory Committee October 18, 2017.
109. Cohen J (1988): CHAPTER 2 - The t Test for Means. In: Cohen J: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Academic Press; 19-74.
110. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf.

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 ²⁸] – 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

²⁸ 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 4-201: 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 [25]	
#	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 <i>MeSH term</i> für Semaglutid in Medline.		

Tabelle 4-202: 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 [25]	
#	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 4-203: 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 <i>MeSH term</i> für Semaglutid.		

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. 758 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Die verbleibenden 5 Publikationen wurden im Volltext gesichtet.

Die im Volltext gesichtete Publikation [83] entspricht der Studie NN9924-4221 (PIONEER 6, 2 Treffer) des pharmazeutischen Unternehmers und wurde eingeschlossen. Die im Volltext gesichtete Publikation [72, 84] entspricht der Studie NN9535-3744 (SUSTAIN 6) des pharmazeutischen Unternehmers und wurden ebenfalls eingeschlossen. Die Publikationen von Cordiner et al [85] und von Hamal et al. [86] wurden ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C).

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 4-204: 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-

Treffer	1SNAC OR GLP1-SNAC OR GLP1SNAC OR "GLP1 SNAC" OR OG-217SC OR "OG 217SC" OR OG217SC 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 zwei relevante Studien (PIONEER 6 und SUSTAIN 6).

Die Suche im EU-CTR ergab 110 Treffer. Darunter waren zwei relevante Treffer (PIONEER 6 und SUSTAIN6).

Die Suche im ICTRP Search Portal ergab 419 Treffer, die 222 Studien entsprachen. Darunter waren 7 relevante Treffer, die den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 entsprachen.

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 4-205: 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)	Cordiner, R., Fisher, M. and Drummond, R.S. (2016), SUSTAIN-6: cardiovascular safety of a once-weekly GLP-1 receptor agonist. Pract Diab, 33: 266-268a. doi:10.1002/pdi.2051	Ausschlusskriterium A7 (Publikationstyp): Es werden keine primären Studiendaten berichtet.
2	NCT03985384	Hamal S, Cherukuri L, Shaikh K, et al. Effect of semaglutide on coronary atherosclerosis progression in patients with type II diabetes: rationale and design of the semaglutide treatment on coronary progression trial. Coron Artery Dis. 2020;31(3):306-314. doi:10.1097/MCA.0000000000000830	Ausschlusskriterium A7 (Publikationstyp): Es liegen noch keine Ergebnisse der Studie vor. Ausschlusskriterium A2 (Intervention): Es wird eine nicht zugelassene Dosierung von Semaglutid verwendet.

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 Registereinträge 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 4-206: 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 Ozempic®. A Multi-centre, Open-label, Non-interventional Post-marketing Study to Investigate the Long-term Safety and Effectiveness of Ozempic® (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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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 Once-weekly 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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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 Compare 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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
51	NCT04019197	Case Western Reserve University (2019): STUDY20190121 R01DK121619 (U.S. NIH Grant/Contract) - Effects of GLP-1 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)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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	A7 (Publikationstyp)
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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	Kein Ausschlussgrund (Studie PIONEER 6 eingeschlossen)
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	A1 (Population)
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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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	A1 (Population)
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)
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	A1 (Population)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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-na ⁺ 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	A1 (Population)
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)
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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 β -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)
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 (SUSTAIN 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	A1 (Population)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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-naïve 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	A1 (Population)
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)
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 (SUSTAIN ₆ - 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	A1 (Population)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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 (SUSTAIN 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	Kein Ausschlussgrund (SUSTAIN 6)
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)
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	A1 (Population)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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 \hat{I}_{\pm} and \hat{I}^2 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)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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 – 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 España, 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 Exubera® 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 (Fiasp®) in comparison to insulin aspart (NovoRapid®) 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„„ç4) - 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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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	Kein Ausschlussgrund (Studie PIONEER 6 eingeschlossen)
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
185	2012-005496-14	Merz Pharmaceuticals GmbH (2016): MRZ60201_3072_1 - Prospective, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of three doses Xeomin® (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	A1 (Population)
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	A2 (Intervention)
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	A1 (Population)
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)
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	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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	A1 (Population)
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-naïve 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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
199	2013-000632-94	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3623 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo in drug-naïve subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2013-000632-94). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000632-94	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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	Kein Ausschlussgrund (Studie SUSTAIN 6 eingeschlossen)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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	A1 (Population)
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)
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 NordiFlexif ϕ 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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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 Alzheimer'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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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 naïve 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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
230	2009-012923-27	Novo Nordisk A/S (2010): NN1250-3770 - Beginä,,ç: 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 - BEGINä,,ç: 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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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 \pm treatment with metformin, \pm 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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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 naïve 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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
250	2009-011398-33	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-3724 - BEGIN, c: 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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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 - SUSTAIN ₂ 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	A1 (Population)
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 - SUSTAIN ₅ 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	A1 (Population)
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-naïve 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	A1 (Population)
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-naïve subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN4 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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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„„ç 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	A1 (Population)
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„„ç 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	A1 (Population)

#	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	A1 (Population)
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 β -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	A1 (Population)

#	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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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 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	A1 (Population)

#	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	A1 (Population)

#	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	A1 (Population)
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 “ 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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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 (SUSTAIN 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	Kein Ausschlussgrund (Studie SUSTAIN 6 eingeschlossen)
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	A1 (Population)
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-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	A1 (Population)
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	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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)
331	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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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-1 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)
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	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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	Kein Ausschlussgrund (Studie PIONEER 6 eingeschlossen)
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	A6 (Dauer)
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)
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)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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 "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	A1 (Population)
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)
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 - SUSTAIN 6 "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	Kein Ausschlussgrund (Studie SUSTAIN 6 eingeschlossen)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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 "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	A1 (Population)
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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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	A1 (Population)
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	Kein Ausschlussgrund (Studie PIONEER 6 eingeschlossen)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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	A1 (Population)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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	A1 (Population)
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/2017/02/07841	Novo Nordisk India Private Ltd (2017): NN9924-4221 ver 3.0 dated 12 February 2016 U1111-1173-0750 - Cardiovascular outcomes - WHO ICTRP (CTRI/2017/02/07841). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/07841	Kein Ausschlussgrund (Studie PIONEER 6 eingeschlossen)
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 (SUSTAIN 6 - Long-term Outcomes) - SUSTAIN 6 - WHO ICTRP (DRKS00005418). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005418	Kein Ausschlussgrund (Studie SUSTAIN 6 eingeschlossen)
403	CTRI/2017/08/09535	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/2017/08/09535). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/09535	A7 (Publikationstyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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 Ozempic®. A Multi-centre, Open-label, Non-interventional Post-marketing Study to Investigate the Long-term Safety and Effectiveness of Ozempic® (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)
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-naïve 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	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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)
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	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
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	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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)
450	NCT03951753	Eli Lilly and Company (2019): 17091 2018-003343-37 I8F-MC-GPGT - The Effect of Tirzepatide on a and Å 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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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 (SUSTAIN 6 - 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	Kein Ausschlussgrund (Studie SUSTAIN 6 eingeschlossen)
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	A1 (Population)
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-naïve Subjects With Type 2 Diabetes - SUSTAIN 4 - WHO ICTRP (DRKS00007380). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007380	A1 (Population)
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	A1 (Population)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
457	CTRI/2017/08/009536	AIIMS (2017): NIL - Efficacy of enriched fecal microbiota transplantation in patients with treatment naïve ulcerative colitis: a randomized control trial - WHO ICTRP (CTRI/2017/08/009536). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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 Once-weekly 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)
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)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
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.

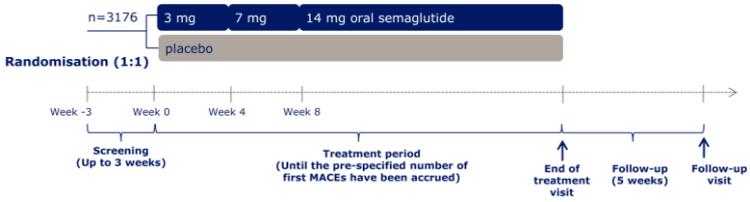
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

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 4-207 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 4-207 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-207 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PIONEER 6

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel der Studie PIONEER 6 war es zu zeigen, dass die Behandlung mit Semaglutid oral gegenüber Placebo nicht in einem inakzeptablen Anstieg des kardiovaskulären Risikos bei Erwachsenen mit T2DM führt. Dazu sollte gezeigt werden, dass beim Vergleich der Zeit bis zum Auftreten des ersten <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> (MACE), die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) des Hazard-Ratios (HR) für Semaglutid oral gegenüber Placebo kleiner als 1,8 ist.</p> <p>Der kombinierte Endpunkt MACE umfasste die Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall.</p> <p>Die Studienmedikation wurde zusätzlich zur bestehenden Medikation mit antidiabetischen Arzneimitteln und Medikamenten zur Prävention oder Behandlung von kardiovaskulären Ereignissen (<i>Standard of Care, SoC</i>) verabreicht.</p> <p>Es erfolgte keine Stratifizierung in Bezug auf die Hintergrundbehandlung.</p> <p>Das sekundäre Ziel war der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Semaglutid oral gegenüber Placebo (jeweils zusätzlich zu SoC) bei erwachsenen T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>PIONEER 6 ist eine randomisierte, doppelblinde, zweiarmige, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der kardiovaskulären Sicherheit von Semaglutid oral.</p> <p>Die Studie war rein ereignisgetrieben und sollte beendet werden, sobald mindestens 122 durch das <i>Event Adjudication Committee</i> (EAC) bestätigte MACE-Ereignisse aufgetreten waren.</p> <p>Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 (Semaglutid 3 mg – 14 mg:Placebo) den Behandlungsgruppen zugeteilt.</p> <p>Es gab folgende Studienphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Prä-Randomisierung) (V1): 3 Wochen • Doppelblinde Behandlungsphase (randomisiert) (V3-V17): 82 Wochen für jeden Patienten, davon: <ul style="list-style-type: none"> - Dosis-Eskalation: 4-8 Wochen - Behandlung mit stabiler Dosis: bis zu 74 Wochen • Follow-up: 5 Wochen (P18)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		 <p>The diagram illustrates the study timeline. It starts with a screening phase (up to 3 weeks) from Week -3 to Week 0. At Week 0, randomisation (1:1) occurs between a placebo group and three groups receiving 3 mg, 7 mg, and 14 mg oral semaglutide. The treatment period continues until a pre-specified number of first Major Adverse Cardiovascular Events (MACEs) have been accrued, with markers at Week 4 and Week 8. The study concludes with an end of treatment visit, followed by a 5-week follow-up period and a final follow-up visit.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es 3 wesentliche Änderungen des Studienprotokolls (Version 1.0 vom 22.08.2012).</p> <p>Der erste Patient wurde am 17.01.2017 in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Alle Amendments fanden vor <u>Einschluss</u> des ersten Patienten statt.</p> <p>Regionale Amendments</p> <p>#1 (Deutschland): 18.02.2016</p> <p><i>Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #1 für Deutschland (Finale Version 2.0 vom 18.02.2016):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Nur hocheffektive Methoden der Verhütung wurden akzeptiert (die Versagensrate von unter 1% pro Jahr der korrekten und konsistenten Anwendung, z.B. Implantate, injizierbare Präparate, kombinierte orale Kontrazeptiva, intrauterine Hormonpräparate, sexuelle Abstinenz oder sterilisierte Partner). <p>Globale Amendments</p> <p>#2 (alle Länder): 21.07.2016</p> <p>#3 (alle Länder): 03.11.2016</p> <p>Globale Amendments</p> <p><i>Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #2 für alle Länder (Finale Version 3.0 vom 12.02.2016)</i></p> <p>Diese Änderungen beinhalten Anpassungen, die aufgrund von neuen Erkenntnissen aus den Studie SUSTAIN 6 (NN9535-3744) und LEADER (EX2211-3748) vorgenommen wurden. Eine zusätzliche Screening-Prozedur und ein dazugehöriges Ausschlusskriterium wurden etabliert. Dieses bezieht sich auf diabetische Retinopathien. Alle Patienten müssen sich innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening oder zwischen Screening und Randomisierung einer Fundusfotographie unterziehen. Patienten mit einer proliferativen Retinopathie oder einer Makulopathie, die eine Behandlung erfordert, werden ausgeschlossen. Die Screeningperiode wurde dafür von 2 auf 3 Wochen verlängert. Zusätzlich wurde für Patienten, die SGLT-2 Inhibitoren einnehmen, starke Dehydrierung als Risikofaktor für diabetische Ketoazidose definiert.</p> <p><i>Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #3 für alle Länder (Finale Version 4.0 vom 21.07.2016)</i></p> <p>Diese Änderungen beinhalten Anpassungen, die aufgrund von Empfehlungen und Forderungen der <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) vorgenommen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ein Jahr nach Behandlung und am Ende der Behandlungsperiode werden zusätzliche Augenuntersuchungen durchgeführt. Diabetische Retinopathie sowie dazugehörige Komplikationen werden während der Studie dokumentiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bikarbonat wird als Routine-Laborparameter für Patienten, die mit SGLT-2 Inhibitoren behandelt werden, aufgenommen, da die Behandlung mit SGLT-2 Inhibitoren mit einem erhöhten Risiko der metabolischen Azidose assoziiert ist. • Es wird die Verantwortung des Prüfarztes in Zusammenhang mit möglicherweise zufällige Schilddrüsenknoten verdeutlicht.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Damit ein Patient in die Studie PIONEER 6 eingeschlossen werden konnte, mussten alle Einschlusskriterien mit „ja“ beantwortet werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einverständniserklärung vor jedweder studienbezogenen Aktivität erhalten. Studienbezogene Aktivitäten sind jegliche Maßnahmen, die als Teil der Studie durchgeführt werden, einschließlich aller Aktivitäten zur Prüfung der Eignung für die Studie 2. Männer und Frauen mit Typ 2 Diabetes mellitus 3. Alter ≥ 50 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings und klinische Evidenz für eine kardiovaskuläre Erkrankung, definiert als das Zutreffen mindestes eines der unten genannten Kriterien (a-h). Alle zutreffenden Kriterien sollen im elektronischen Prüfbogen (<i>electronic Case Report Form, eCFR</i>) dokumentiert werden. <ol style="list-style-type: none"> a. Myokardinfarkt in der Vergangenheit b. Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke in der Vergangenheit c. koronare, Carotis- oder periphere arterielle Revaskularisierung in der Vergangenheit d. > 50 % Stenose auf Angiografie oder bei Bildgebung der koronaren Arterie, der Carotis oder der Arterie der unteren Extremitäten e. symptomatische koronare Herzerkrankung, dokumentiert durch z.B. positiven Belastungstest oder jegliche kardiale Bildgebung oder instabile Angina pectoris mit EKG-Veränderungen f. asymptomatische kardiale Ischämie, dokumentiert durch radiologische Bildgebung, oder Belastungstest, oder Stress-Echokardiogramm oder jegliche kardiale Bildgebung g. chronische Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II – III h. moderate Einschränkung der Nierenfunktion, dokumentiert als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zwischen 30- 59 ml/min/1,73 m² <p>oder:</p> <p>Alter ≥ 60 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings und subklinische Evidenz für eine kardiovaskuläre Erkrankung, definiert als das Zutreffen mindestes eines der unten genannten Kriterien (i-l), aber keins der oben genannten Kriterien (a-h). Alle zutreffenden Kriterien sollen im elektronischen Prüfbogen (eCFR) dokumentiert werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> i. Mikroalbuminurie oder Proteinurie j. Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie (EKG oder Bildgebung)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>k. linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion (Bildgebung)</p> <p>l. Knöchel/Arm-Index < 0,9</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Für einen geeigneten Studienteilnehmer mussten alle Kriterien mit „nein“ beantwortet werden</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Überempfindlichkeit gegenüber dem Studienmedikament oder verwandter Produkte (bekannt oder Verdacht auf) 2. Vorherige Teilnahme an dieser Studie. Teilnahme ist definiert als Abgeben der Einverständniserklärung. 3. 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. Gleichzeitige Teilnahme an irgendeiner anderen Studie mit einem Prüfarzneimittel. Die Teilnahme an einer Studie mit Stent(s) ist erlaubt. 6. Anwendung von jedweden GLP-1 Rezeptoragonisten, DPP-4 Inhibitor oder Pramlintide innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening 7. Jedweder akute Zustand oder Exazerbation eines Zustandes, der nach Ansicht des Prüfarztes mit der Protokoll-Compliance oder der Sicherheit des Patienten interferiert 8. Eigene oder familiäre Vorgeschichte von multipler endokriner Neoplasie Typ 2 (MEN2) oder medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) 9. Chronische Pankreatitis oder akute Pankreatitis in der Vergangenheit 10. Chirurgische Eingriffe des Magens in der Vergangenheit, die potentiell die Aufnahme der Studienmedikation beeinflussen könnten (z.B. partielle oder vollständige Magenresektion, Schlauchmagenbildung, Magenbypassoperation) 11. Chronische Herzinsuffizienz NYHA-Klasse IV 12. Zum Zeitpunkt des Screenings geplante koronare, Karotis- oder periphere arterielle Revaskularisierung 13. Eins der folgenden Ereignisse: Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris oder transitorischen ischämischen Attacke innerhalb von 60 Tagen vor dem Screening 14. Chronische oder intermittierende Hämodialyse oder peritoneale Dialyse oder starke Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) 15. Akute oder vergangene diagnostizierte maligne Neoplasie in den letzten 5 Jahren (außer Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom und Carcinoma in situ) 16. Diabetische Ketoazidose in der Vergangenheit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>17. Proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die eine akute Behandlung erfordert. Verifiziert durch Funduskopie oder geweitete Funduskopie, welche innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening oder zwischen Screening und Randomisierung erfolgen muss.</p> <p>Argentinien: Barriere-Methoden (Kondom oder Diaphragma) mit Spermizid, kontrazeptive Tabletten oder intrauterine Systeme. Alle Verhütungsmittel werden von Novo Nordisk Pharma Argentina S.A. erstattet.</p> <p>Deutschland: Nur hocheffektive Methoden der Verhütung wurden akzeptiert (die Versagensrate von unter 1% pro Jahr der korrekten und konsistenten Anwendung, z.B. Implantate, injizierbare Präparate, kombinierte orale Kontrazeptiva, intrauterine Hormonpräparate, sexuelle Abstinenz oder sterilisierte Partner).</p> <p>Thailand: Diaphragma, Kondom, intrauterine Hilfsmittel, die für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn eingesetzt waren, Schwamm, Kappe mit Spermizid, kontrazeptive Pflaster, zugelassene hormonelle Implantate, orale Kontrazeptiva, die ohne Schwierigkeiten für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn eingenommen wurden, postmenopausaler Zustand oder Sterilisation.</p> <p>Großbritannien: Adäquate kontrazeptive Methoden sind definiert als folgende etablierte Anwendungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Orale, intravaginale, transdermale und kombinierte Östrogen- und Progesteron-hormonelle Methoden der Verhütung • Orales, injizierbares oder implantiertes Progesteron • Platzierung von intrauterinen Hilfsmitteln oder intrauterinen Hormon-abgebenden Spiralen • Bilaterale Tubenligatur • Konsequente Anwendung von Barriere-Methoden (Kondom oder Diaphragma mit Spermizid) • Sterilisation • Abstinenz
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie PIONEER 6 wurde in 214 Zentren in 21 Ländern international durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algerien • Argentinien • Brasilien • Kanada • Dänemark • Deutschland • Großbritannien • Indien • Israel • Italien • Malaysia • Mexiko • Niederlande • Polen • Rumänien • Spanien • Südafrika

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																												
		<ul style="list-style-type: none"> Taiwan Thailand Türkei USA 																																												
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studie PIONEER 6 umfasste insgesamt 2 Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> 14 mg Semaglutid oral Placebo <p>jeweils 1 x täglich und zusätzlich zu SoC.</p> <p>Dosiseskalation von Semaglutid oral</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Dosiseskalation von Semaglutid oral erfolgte nach einem festen Dosierungsschema Die Anfangsdosis betrug 3 mg 1 x täglich. Die Anfangsdosis von 3 mg 1 x täglich wurde nach 4 Wochen auf 7 mg 1 x täglich angehoben. Die Erhaltungsdosis von 14 mg 1 x täglich wurde nach 4 Wochen mit 7 mg 1 x täglich erreicht. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Trial periods</th> <th>Screening</th> <th>Trial period 1</th> <th>Trial period 2</th> <th>Trial period 3</th> <th>Follow-up</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alias for trial period</td> <td>Screening</td> <td>Dose escalation</td> <td>Dose escalation</td> <td>Maintenance</td> <td>Follow-up</td> </tr> <tr> <td>First visit in each period</td> <td>V1</td> <td>V2</td> <td>V4</td> <td>V5</td> <td>V17</td> </tr> <tr> <td>Duration of each period</td> <td>Up to 3 weeks</td> <td>4 weeks</td> <td>4 weeks</td> <td>Up to 75 weeks</td> <td>5 weeks</td> </tr> <tr> <th>Treatment arm</th> <th>N</th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> <tr> <td>Oral semaglutide</td> <td>1588</td> <td>Screening</td> <td>3 mg</td> <td>7 mg</td> <td>14 mg</td> <td>Follow-up</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>1588</td> <td>Screening</td> <td>Placebo</td> <td>Placebo</td> <td>Placebo</td> <td>Follow-up</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dosisanpassung der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> Eine Erhöhung oder Verringerung oder Verlängerung der Eskalationszeit der Dosis des Studienmedikaments war erlaubt, wenn inakzeptable unerwünschte Ereignisse vorlagen. Falls aus Sicherheitsgründen notwendig, sollte das Studienmedikament abgesetzt werden und nur nach Genesung wieder mit der Behandlung begonnen werden. Patienten wurden in diesem Fall nicht aus der Studie ausgeschlossen, und sollten die geplanten Visiten, wenn möglich, wahrnehmen. Falls die Einnahme der täglichen Dosis verpasst wurde, kann die Einnahme nach den folgenden Kriterien wieder aufgenommen werden: <ul style="list-style-type: none"> Bei ≤ 21 verpasster aufeinanderfolgenden 14 mg Dosen konnte die Einnahme unverändert fortgesetzt werden Bei 21-35 verpasster aufeinanderfolgenden 14 mg Dosen wurde empfohlen, die Dosis auf 7 mg für 4 Wochen zu reduzieren. Bei ≥ 36 verpasster aufeinanderfolgenden 14 mg Dosen wurde empfohlen, die Dosis auf 3 mg zu reduzieren und dem Dosis-Eskalationsplan zu folgen. <p>Anpassung der antidiabetischen Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> Die antidiabetische Begleitmedikation durfte nach Ermessen des Prüfarztes angepasst werden, um die angestrebte glykämische Kontrolle aufrecht zu erhalten. Falls notwendig, durften antidiabetische Medikamente der Therapie hinzugefügt werden (ausgenommen GLP-1 Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und Pramlintide) um Zielwerte gemäß dem <i>Standard of Care</i> oder lokaler klinischer Praxis zu erreichen. 	Trial periods	Screening	Trial period 1	Trial period 2	Trial period 3	Follow-up	Alias for trial period	Screening	Dose escalation	Dose escalation	Maintenance	Follow-up	First visit in each period	V1	V2	V4	V5	V17	Duration of each period	Up to 3 weeks	4 weeks	4 weeks	Up to 75 weeks	5 weeks	Treatment arm	N					Oral semaglutide	1588	Screening	3 mg	7 mg	14 mg	Follow-up	Placebo	1588	Screening	Placebo	Placebo	Placebo	Follow-up
Trial periods	Screening	Trial period 1	Trial period 2	Trial period 3	Follow-up																																									
Alias for trial period	Screening	Dose escalation	Dose escalation	Maintenance	Follow-up																																									
First visit in each period	V1	V2	V4	V5	V17																																									
Duration of each period	Up to 3 weeks	4 weeks	4 weeks	Up to 75 weeks	5 weeks																																									
Treatment arm	N																																													
Oral semaglutide	1588	Screening	3 mg	7 mg	14 mg	Follow-up																																								
Placebo	1588	Screening	Placebo	Placebo	Placebo	Follow-up																																								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Das Auftreten hypoglykämischer Episoden sollte nach Ermessen des Prüfarztes zu einer Reduktion oder Modifizierung der antidiabetischen Begleitmedikation führen. • Eine Insulin-Dosisreduktion (ca. 10-20 % Reduktion) wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung empfohlen, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren. Eine Dosisanpassung sollte auch für Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen therapiert werden, in Betracht gezogen werden. Alle Patienten erhielten ein Blutzuckermessgerät zum Zeitpunkt der Randomisierung. Der Verlauf der Nüchternplasmagluco- se und des HbA_{1c}-Wertes, sowie der selbstgemessenen Plasmagluco- se wurden beobachtet. <p>Einnahme des Studienmedikaments sollten erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 x täglich • 30 Minuten vor der ersten Nahrungsaufnahme • Optional mit einem halben Glas Wasser (120 mL)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten des zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunktes (MACE): <ul style="list-style-type: none"> ○ kardiovaskulärer Tod <i>oder</i> ○ nicht tödlicher Myokardinfarkt <i>oder</i> ○ nicht tödlicher Schlaganfall. <p>Konfirmatorischer sekundärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Ereignisses eines erweiterten zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunktes bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ○ kardiovaskulärer Tod <i>oder</i> ○ nicht tödlicher Myokardinfarkt <i>oder</i> ○ nicht tödlicher Schlaganfall <i>oder</i> ○ Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris <i>oder</i> ○ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. <p>Sekundäre Endpunkte (Wirksamkeit)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten jeder einzelnen Komponente des erweiterten zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunktes (MACE) • Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines zusammengesetzten Endpunkts bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod jeglicher Ursache <i>oder</i> ○ nicht tödlicher Myokardinfarkt <i>oder</i> ○ nicht tödlicher Schlaganfall • Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarkts • Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines tödlichen oder nicht tödlichen Schlaganfalls • Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache • Änderung von Baseline bis zur letzten Erhebung während der Behandlungsphase von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Glykiertes Hämoglobin (HbA_{1c})

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Körpergewicht ○ Lipidprofil <p>Sekundäre Endpunkte (Sicherheit)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der Randomisierung bis zum Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (UEs) • Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs) • Änderung von Baseline bis zur letzten Erhebung während der Behandlungsphase von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kategorie der Augenuntersuchung ○ Pulsfrequenz ○ Blutdruck (systolisch und diastolisch) <p>Weitere Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gastrointestinale Erkrankungen ○ Nierenerkrankungen ○ Hypovolämie ○ Erkrankungen der Leber und der Gallenblase ○ Pankreatitis ○ Kardiovaskulären Erkrankungen ○ Neoplasien (maligne oder benigne) ○ Hypoglykämische Episoden ○ Diabetische Retinopathie und assoziierte Komplikationen ○ Laktatazidose ○ Immunogenität ○ Kreatin-Kinase ○ Seltene Vorkommnisse ○ Überdosis und Behandlungsfehler in Zusammenhang mit Studienmedikamenten ○ Verdacht der Übertragung von infektiösem Material durch die Studienmedikation <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die folgenden Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (V1): Woche -3 • Randomisierung (V2): Woche 0 • Behandlungsphase (V3-V17): Woche 2 – Woche 83 (insgesamt 14 Visiten im Abstand von 2 bzw. 4 Wochen bis V5 und danach 6 Wochen, ab V14 im Abstand von 7 Wochen) • End-of-treatment (V17): Woche 83 • Follow-up (P18): Woche 88 [konnte telefonisch erfolgen] <p>Für die Visiten waren im Prüfplan die folgenden Zeitfenster vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • P3-V17: ± 3 Tage • P18: + 3 Tage

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der Zielkriterien.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Fallzahlen für diese Studie ist eine ereignisgetriebene Berechnung, die Erwägungen aus der Analyse von MACE-Ereignissen und spezielle Annahmen für die Ereignisraten der Hochrisikopopulation dieser Studie enthält.</p> <p>Das primäre Studienziel besteht darin, zu bestätigen, dass die Behandlung mit Semaglutid oral das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Placebo nicht deutlich erhöht. Dazu wird gezeigt, dass die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI des HR für das erste Auftreten eines MACE von Semaglutid gegenüber Placebo kleiner als 1,8 ist.</p> <p>Unter der Annahme, dass das Risiko von MACE zwischen Semaglutid und Placebo dasselbe ist (d. h. ein HR von 1), ist eine Mindestanzahl von 122 Fällen notwendig, um mit einer Power von 90 % sicher feststellen zu können, dass die obere Grenze des 95%-KI für das HR unter 1,8 liegt.</p> <p>Weitere Annahmen sind eine MACE-Ereignisrate von 3 pro 100 Patientenjahren, eine durchschnittliche Zeit in der Studie von 19 Monaten für Patienten, die nicht <i>lost to follow-up</i> sind, sowie eine <i>lost to follow-up-Rate</i> von maximal 1,0 %.</p> <p>Unter diesen Annahmen beträgt der absolute Stichprobenumfang, um 122 Ereignisse zu erhalten, 3.176, d. h. dem Semaglutid-Arm müssen 1.588 Patienten und dem Placebo-Arm 1.588 Patienten zugeordnet werden.</p>
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)	<p>Es erfolgte eine Stratifizierung in Bezug auf eine Variable:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evidenz kardiovaskulärer Erkrankung oder kardiovaskulären Risikofaktoren zu Baseline <p>Das Stratum „kardiovaskuläre Erkrankung“ beinhaltet Patienten, die mindestens 50 Jahre alt sind, die mindestens ein der Einschlusskriterien Nr. 3 a-h erfüllten, während Patienten des Stratums „kardiovaskuläre Risikofaktoren“ mindestens 60 Jahre alt sind, mindestens ein Einschlusskriterium Nr. 3 i-l vorweisen mussten, aber kein Kriterium nach Nr. 3 a-h erfüllten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 1:1 mittels <i>Interactive Voice/Web Response System</i> (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. Die ersten 3 Stellen der Randomisierungsnummer verwiesen auf das Studienzentrum.
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) ja, verblindet b) ja, verblindet c) ja, verblindet Die Studie wurde doppelblind durchgeführt (Novo Nordisk A/S, Studienpersonal und Studienteilnehmer). Semaglutid und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Semaglutid 3 mg, 7 mg und 14 mg und Placebo waren identisch in Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient nahm 1 x täglich oral eine der Dosiseskulation entsprechenden Menge Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo ein. Semaglutid Tabletten enthielten zusätzlich 300 mg SNAC. Zur Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges <i>Data Monitoring Committee</i> (DMC) aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Die laufende Adjudizierung der prädefinierten Ereignisse durch das EAC erfolgte dagegen anhand verblindeter Daten. Aufgrund der Anforderungen der Berichterstattung von <i>Serious Unexpected Suspected Adverse Reactions</i> (SUSAR) war eine Aufhebung der Verblindung im Rahmen der Pharmakovigilanz während der Studiendurchführung in bestimmten Fällen möglich. Die Geheimhaltung der Zuteilung der Studienmedikation wurde aufrechterhalten, bis die Studie beendet war und die Datenbank für statistische Analysen freigegeben war. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Eine Tablette Semaglutid (3, 7 oder 14 mg) oder Semaglutid-Placebos wurde 1 x täglich oral eingenommen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysierte Populationen:</p> <p>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.</p> <p>Beobachtungszeiträume:</p> <p>In-trial Der <i>in-trial</i> Beobachtungszeitraum entspricht dem Zeitraum, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet werden. Es fließen alle Informationen ein, die die nach der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt werden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückziehen, endet der <i>in-trial</i> Beobachtungszeitraum am Tag des Zurückziehens. Für Patienten, die <i>lost to follow-up</i> sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt mit dem Studienzentrum. Für im Studienzeitraum verstorbene Patienten, endet der <i>in-trial</i> Beobachtungszeitraum am Tag des Todes. Für Patienten, die nach dem Follow-Up verstarben und der Tod mit einem EAC-bestätigtem MACE, welches während der Studie auftrat, zusammenhängt endet der <i>in-trial</i> Beobachtungszeitraum am Tag des Todes.</p> <p>On-treatment Der <i>on-treatment</i> Beobachtungszeitraum entspricht einem Teil des <i>in-trial</i> Beobachtungszeitraums und beinhaltet Informationen, die am oder nach dem ersten Tag der Studienmedikationseinnahme bis einschließlich dem letzten Tag der Einnahme + 38 Tage bzw. dem letzten Tag der <i>in-trial</i> Beobachtungszeit. Die Follow-Up Visite ist 5 Wochen nach dem letzten Einnahmetag geplant, was ca. 5 Halbwertszeiten von Semaglutid oral entspricht.</p> <p>Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt wird mittels einer stratifizierten Cox-Regression mit der Behandlungsgruppe (Semaglutid oral bzw. Placebo) als festem Faktor analysiert. Das Modell wird stratifiziert nach Präsenz kardiovaskulärer Erkrankung (Einschlusskriterium 3 a-h) oder Präsenz von kardiovaskulären Risikofaktoren (Einschlusskriterium 3 i-l). Aus diesem Modell werden das geschätzte HR (Semaglutid / Placebo), sowie das zweiseitige 95 %-KI angegeben. Nicht-Unterlegenheit von Semaglutid gegenüber Placebo wird als bestätigt angesehen, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI des HR unter 1,8 liegt bzw. der p-Wert des einseitigen Tests</p> <p style="text-align: center;">H₀: HR ≥ 1,8 gegen H_a: HR < 1,8</p> <p>kleiner als 2,5 % ist (oder äquivalent zu 5 % für einen zweiseitigen Test).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Überlegenheit von Semaglutid oral wurde getestet im Falle der Bestätigung einer Nicht-Unterlegenheit. Überlegenheit von Semaglutid gegenüber Placebo wird als bestätigt angesehen, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI des HR unter 1,0 liegt. Ein Kaplan-Meier-Plot mit der Anzahl an Patienten unter Risiko wird präsentiert und verwendet, um die Annahme eines proportionalen Risikos graphisch zu beurteilen. Wo notwendig, werden kumulative Inzidenzfunktionen ergänzt, um dem konkurrierenden Risiko des nicht-kardiovaskulären Todes Rechnung zu tragen. Dies wird durch die Verwendung von <i>Schönfeld-Residuals</i> unterstützt.</p> <p>Sekundäre Endpunkt mit <i>Time-to-event</i> Analyse: Die Analyse dieser Endpunkt erfolgt auf dieselbe Art wie die des primären Endpunkts und basiert auf der FAS und dem <i>in-trial</i> Beobachtungszeitraum.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte und Sicherheitsendpunkte Sekundäre Endpunkte, die sich auf das primäre Studienziel beziehen Für alle weiteren Endpunkte sind im statistischen Analyseplan der Studie jeweils geeignete deskriptive Analysen vorgesehen</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt wurden exploratorische Subgruppenanalysen für die folgenden Baseline-Charakteristika durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter: < 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre • <i>Body-Mass-Index</i> (BMI) ≤ 30 kg/m² oder > 30 kg/m² • HbA_{1c}: ≤ 8.5 % oder > 8.5 % • Region, definiert als Nordamerika (USA und Kanada), Rest der Welt • Abstammung, definiert als kaukasisch, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch oder „sonstiges“ • Myokardinfarkt oder Schlaganfall vor der Randomisierung (ja oder nein) • Evidenz kardiovaskulärer Erkrankung (Kardiovaskuläre Erkrankung oder nur kardiovaskuläre Risikofaktoren) (Stratifizierungsfaktor) • Nierenfunktion mit GFR-Wert nach CKD-Epi < 60 mL/min/1.73m² oder ≥ 60 mL/min/1.73m²
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	<p>a) Es wurden insgesamt 3.418 Patienten gescreent, darunter waren 235 Screening-Versager. Die verbleibenden 3.183 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semaglutid: 1.591 • Placebo: 1.592 <p>b) Es erhielten insgesamt 3.182 Patienten die Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semaglutid: 1.591

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo: 1.591 c) In der Analyse des primären Endpunktes (Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE) wurden insgesamt 3.183 Patienten berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> • Semaglutid: 1.591 • Placebo: 1.592
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Screening → Randomisierung</p> <p>3.418 Patienten wurden gescreent und 3.183 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Der Hauptgrund für Nicht-Einschluss in die Studie waren das Nicht-Erfüllen des Einschlusskriteriums Nr. 17 (proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die eine akute Behandlung erfordert) (29,4%).</p> <p>Randomisierung → Behandlung (mind. 1 Dosis)</p> <p>3.183 Patienten wurden randomisiert und 3.182 Patienten erhielten mind. eine Dosis der Studienmedikation.</p> <p>Behandlung (mind. 1 Dosis) → Ende der Studie</p> <p>3.182 Patienten erhielten mind. eine Dosis der Studienmedikation und 3.172 Patienten beendeten die Studie (inkl. Follow-Up Visite bzw. Tod während der Studie).</p> <p>Behandlungsabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semaglutid oral: 184 Patienten (11,6 %) • Placebo: 104 Patienten (6,5 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite des ersten Patienten: 17.01.2017 • Letzte Visite des letzten Patienten: 25.09.2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Die Studie PIONEER 6 war ereignisgesteuert, d.h. die maximale Studiendauer war abhängig von Anzahl der MACE-Ereignisse. Die Studie sollte laut Protokoll beendet werden, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Anzahl der berichteten (und EAC-bestätigten) MACE Ereignisse ≥ 122 (dies entspricht der Anzahl an Ereignissen, die in der Berechnung der Fallzahl angenommen wurde)
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-208 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SUSTAIN 6

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel der Studie SUSTAIN 6 war es zu zeigen, dass die Behandlung mit Semaglutid s.c. gegenüber Placebo nicht in einem inakzeptablen Anstieg des kardiovaskulären Risikos bei Erwachsenen mit T2DM führt. Dazu sollte gezeigt werden, dass beim Vergleich der Zeit bis zum Auftreten des ersten <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> (MACE), die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) des Hazard-Ratios (HR) für Semaglutid gegenüber Placebo kleiner als 1,8 ist.</p> <p>Der kombinierte Endpunkt MACE umfasste die Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall.</p> <p>Die Studienmedikation wurde zusätzlich zur bestehenden Medikation mit antidiabetischen Arzneimitteln (<i>Standard of Care</i>, SoC) verabreicht.</p> <p>Es erfolgte keine Stratifizierung in Bezug auf die Hintergrundbehandlung.</p> <p>Das primäre Ziel wurde im globalen Amendment Nr. 4 geändert. Zur ursprünglichen Definition sowie der Begründung des Amendments s. Item 3b.</p> <p>Die sekundären Ziele waren die Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von 0,5 mg und 1,0 mg Semaglutid 1-mal wöchentlich im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu SoC, bei Erwachsenen mit T2DM hohem kardiovaskulärem Risiko zu untersuchen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>SUSTAIN 6 ist eine randomisierte, doppelblinde, vierarmige, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Langzeiteffektivität und -Sicherheit von Semaglutid.</p> <p>Patienten wurden im Verhältnis von 1:1:1:1 (Semaglutid 0,5 mg : Semaglutid 1,0 mg : Placebo 0,5 mg : Placebo 1,0 mg) den Behandlungsgruppen zugeteilt.</p> <p>Es gab folgende Studienphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Prä-Randomisierung) (V1-V2): 2 Wochen • Doppelblinde Behandlungsphase (randomisiert) (V3-V25): 104 Wochen für jeden Patienten, davon: <ul style="list-style-type: none"> - Dosis-Eskalation: 4-8 Wochen - Behandlung mit stabiler Dosis: 96-100 Wochen • Follow-up: 5 Wochen (V25-V26) <p>The diagram shows a timeline from Week -2 to Week 143. A vertical bar at Week -2 is labeled 'Screen'. The timeline is divided into four horizontal bars representing treatment groups: <ul style="list-style-type: none"> Group 1 (top): *semaglutide 0.25 mg (Week 0-4), semaglutide 0.5 mg (Week 4-8), Follow Up (Week 8-143) Group 2: *semaglutide placebo (0.25 mg) (Week 0-4), * semaglutide placebo (0.5 mg) (Week 4-8), Follow Up (Week 8-143) Group 3: *semaglutide 0.25 mg (Week 0-4), semaglutide 0.5 mg (Week 4-8), semaglutide 1.0 mg (Week 8-143), Follow Up (Week 143-145) Group 4 (bottom): *semaglutide placebo (0.25 mg) (Week 0-4), *semaglutide placebo (0.5 mg) (Week 4-8), *semaglutide placebo (1.0 mg) (Week 8-143), Follow Up (Week 143-145) </p> <p>*N=815 in each active treatment arm, N=815 in each placebo arm</p> <p>** Treatment duration for the first subject can be up to 143 weeks whereas the last subject will be treated for 104 weeks.</p>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es 18 wesentliche Änderungen des Studienprotokolls (Version 1.0 vom 22.08.2012)</p> <p>Der erste Patient wurde am 21.02.2013 in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Folgende Amendments fanden <u>vor Einschluss des ersten Patienten</u> statt:</p> <p>Regionale Amendments</p> <p>#1 (Israel): 23.09.2012</p> <p>#2 (Argentinien): 17.09.2012</p> <p>#3 (Großbritannien): 13.11.2012</p> <p>Nur relevante Änderungen der Methodik werden im Folgenden näher erläutert.</p> <p><i>Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #1 für Israel (Finale Version 1.0 vom 22.08.2012)</i></p> <p>Diese Änderungen wurden aufgrund der Dauer des Genehmigungsprozesses für genetische Tests in Israel vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Abschnitte, die sich auf die Entnahme von Blutproben für genetische Untersuchungen beziehen, wurden aus dem Protokoll entfernt. <p><i>Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #2 für Argentinien (Finale Version 1.0 vom 22.08.2012):</i></p> <p>Diese Änderungen wurden vorgenommen, um den Anforderungen des argentinischen Gesundheitsministeriums gerecht zu werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle zusätzlichen antihyperglykämischen Arzneimittel während der Studie werden von Novo Nordisk Pharma Argentina S.A. erstattet <p><i>Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #3 für Großbritannien (Finale Version 2.0 vom 02.10.2012):</i></p> <p>Diese Änderungen wurden von der britischen Zulassungsbehörde (<i>Medicines and Health Care Products Regulatory Agency, MHRA</i>) gefordert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gebärfähige Frauen sollen zwei effektive Verhütungsmethoden gemeinsam mit ihrem Partner benutzen (für eine Aufzählung der Verhütungsmethoden s. <i>substantial amendment 3-UK</i> im Studienprotokoll) <p>Die folgenden Amendments wurden <u>nach Einschluss</u> des ersten Patienten dem Studienprotokoll hinzugefügt:</p> <p>Globale Amendments</p> <p>#4 (alle Länder): 07.05.2013</p> <p>#13 (alle Länder): 13.05.2014</p> <p>Regionale Amendments</p> <p>#5 (Dänemark): 06.05.2013</p> <p>#6 (Argentinien): 13.05.2013</p> <p>#7 (Türkei): 01.04.2013</p> <p>#10 (Bulgarien): 13.05.2013</p> <p>#11 (Israel): 07.10.2013</p> <p>#12 (Brasilien): 04.11.2013</p> <p>#14 (Bulgarien): 18.02.2014</p> <p>#15 (Bulgarien): 04.11.2014</p>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>#16 (Bulgarien): 29.01.2015 #17 (Bulgarien): 04.08.2015 #18 (Bulgarien): 14.10.2015</p> <p>Nur relevante Änderungen der Methodik werden im Folgenden näher erläutert.</p> <p><u>Globale Amendments</u></p> <p><i>Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #4 für alle Länder (Finale Version 3.0 vom 13.11.2012)</i></p> <p>Diese Änderungen beinhalten Anpassungen, die aufgrund von Empfehlungen und Forderungen der Food and Drug Administration (FDA) vorgenommen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse des MACE-Endpunktes in der Studie SUSTAIN 6 soll als Einzelanalyse und nicht über alle konfirmatorischen Phase-3a-Studien hinweg betrachtet werden. Das primäre Studienziel wird neu definiert als die Bestätigung, dass die Behandlung mit Semaglutid nicht in einer unakzeptablen Erhöhung des kardiovaskulären Risikos im Vergleich zu Placebo, bei erwachsenen T2DM-Patienten führt. Dazu soll gezeigt werden, dass die obere Grenze des 95-KI des HR für Semaglutid gegenüber Placebo, unterhalb von 1,8 liegt, wenn die Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE-Ereignisses verglichen wird. • Das ursprüngliche primäre Ziel war es, die Nicht-Unterlegenheit von Semaglutid gegenüber einer gepoolten Gruppe aus aktiven Komparatoren und Placebo bei erwachsenen T2DM-Patienten zu zeigen. Dazu sollte mittels einer Meta-Analyse die Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE-Ereignisses über alle konfirmatorischen Phase-3a-Studien hinweg untersucht werden. • Aktualisierung der Fallzahlberechnung, entsprechend des geänderten primären Endpunktes (Zahl der zu randomisierten Patienten unverändert) • Unterstützende sekundäre Endpunkte werden mittels <i>Mixed Model for Repeated Measurements</i> (MMRM) analysiert • Für den sekundären Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten eines erweiterten MACE-Ereignisses (MACE, Revaskularisierung, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris oder Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen)“ werden jedwede Arten von Herzversagen berücksichtigt. • Hinzufügen des kombinierten sekundären Endpunktes „Zeit bis zum Auftreten von Tod jedweder Ursache, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall“ • Änderung des in Ausschlusskriterium #7 (Auftreten eines akuten koronaren oder zerebrovaskulären Ereignisses vor Randomisierung) definierte Zeitraums in 90 Tage (s. Item 4b) • Hinzufügen von Anweisungen, wie mit verpassten Dosen umzugehen ist <p>Weitere relevante Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Telefon-Visite (V6x) zwischen Visite 6 und 7 • Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom sind von Ausschlusskriterium Nr. 13 ausgenommen (s. Item 4a) •

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #13 für alle Länder (Finale Version 4.0 vom 16.05.2013)</i></p> <p>Relevante Änderungen der Methodik betreffen die Erhebung von Hypoglykämien nach Novo Nordisk Klassifizierung sowie nach ADA-Klassifizierung.</p> <p>Novo Nordisk Klassifizierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwer gemäß ADA-Klassifizierung oder bestätigt durch Plasmaglukose (PG)-Wert $\leq 3,1$ mmol/l (56 mg/dl) und Symptome <p>ADA-Klassifizierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwer: Fremdhilfe • Asymptomatisch: PG $\leq 3,9$ mmol/l (70 mg/dL) ohne Symptome • Dokumentiert, symptomatisch: PG $\leq 3,9$ mmol/L (70 mg/dL) mit Symptomen • Pseudo-Hypoglykämie: PG $> 3,9$ mmol/L (70 mg/dL) mit Symptomenwahrscheinlich symptomatisch: Keine Messung des PG, aber Symptom <p>Änderung der Hypoglykämien betreffenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der nächtlichen (00:01-05:59 Uhr) schweren oder PG-bestätigten symptomatischen Hypoglykämien • Nächtliche schweren oder PG-bestätigte symptomatische Hypoglykämie (ja/nein) • Schwere oder PG-bestätigte symptomatische Hypoglykämie (ja/nein) <p>Die Novo Nordisk Definition des Endpunktes „Bestätigtes hypoglykämisches Ereignis“ wurde aktualisiert, sodass nur schwere hypoglykämische Ereignisse und symptomatische Ereignisse mit PG $< 3,1$ mmol/L eingeschlossen sind. Die Änderungen erfolgten als Anpassung an Anforderungen der FDA aus anderen Projekten von Novo Nordisk. Auch der binäre Endpunkt, der angibt, ob ein Patient keine, oder mindestens eine therapiebedingte Hypoglykämie hatte, wurde auf Anfrage der FDA hinzugefügt.</p> <p><u>Regionale Amendments</u></p> <p><i>Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #5 für Dänemark (Finale Version 2.0 vom 02.10.2012)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Prüfarztes in einem Studienzentrum <p><i>Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #6 für Argentinien (finale Version 1.0 vom 22.08.2012)</i></p> <p>Diese Änderungen wurden von der argentinischen Gesundheitsbehörde (ANMAT) gefordert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Auftreten eines SUE, welches in Verdacht steht, mit dem Studienmedikament in Zusammenhang zu stehen, soll das Studienmedikament abgesetzt werden. • Die Behandlung mit dem Studienmedikament soll nicht wieder begonnen werden, außer im Falle einer nicht bestätigten Pankreatitis. <p><i>Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #7 für die Türkei (Finale Version 2.0 vom 02.10.2012)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Prüfarztes in 2 Studienzentren und Hinzufügen von zwei neuen Studienzentren <p><i>Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #10 für Bulgarien</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines neuen Studienzentrums

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #11 für Israel (Finale Version 4.0 vom 16.05.2013)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Ernährungsberatung wurde hinzugefügt, als Teil der Strategie, Patienten in der Studie zu halten <p><i>Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #12 für Brasilien (Finale Version 1.0 vom 22.08.2012)</i></p> <p>Diese Änderungen wurden von der brasilianischen Gesundheitsbehörde gefordert:</p> <ul style="list-style-type: none"> Änderungen, die Laboruntersuchungen sowie Thyroidektomie, die Entnahme von Gewebeprobe und genetische Tests betreffen <p><i>Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #14, #15, #16, #17 und #18 für Bulgarien (Finale Version 4.0 vom 16.05.2013)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Änderung der Patientenaufzeichnungen, die an die bulgarische Gesundheitsbehörde und die Ethikkommission zu übermitteln sind <p>Die Amendments #8 und #9 wurden noch vor ihrer Implementierung als nicht notwendig erachtet und zurückgezogen.</p> <p>Zusätzlich zu den 18 wesentlichen Änderungen, gab es 11 unwesentliche Änderungen des Studienprotokolls, die Änderungen der Anlage II, Updates zu Studienpersonal und Studienzentren sowie Kontaktinformationen betrafen.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Damit ein Patient in die Studie SUSTAIN 6 eingeschlossen werden konnte, mussten alle Einschlusskriterien mit „ja“ beantwortet werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 Männer und Frauen mit Typ 2 Diabetes mellitus Alter ≥ 50 Jahre zu zum Zeitpunkt des Screenings und klinische Evidenz für eine kardiovaskuläre Erkrankung, definiert als das Zutreffen mindestes eines der unten genannten Kriterien (a-h). Alle zutreffenden Kategorien, die in diesem Kriterium enthalten sind, müssen im elektronischen Prüfbogen (electronic Case Report Form, eCFR) angekreuzt werden. <ol style="list-style-type: none"> Myokardinfarkt in der Vergangenheit Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke in der Vergangenheit koronare, Carotis- oder periphere arterielle Revaskularisierung in der Vergangenheit > 50 % Stenose auf Angiografie oder bei Bildgebung der koronaren Arterie, der Carotis oder der Arterie der unteren Extremitäten symptomatische koronare Herzerkrankung, dokumentiert durch z.B. positiven Belastungstest oder jegliche kardiale Bildgebung oder instabile Angina pectoris mit EKG-Veränderungen asymptomatische kardiale Ischämie, dokumentiert durch radiologische Bildgebung, oder Belastungstest, oder Stress-Echokardiogramm

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>g) chronisches Herzversagen NYHA-Klasse II – III</p> <p>h) chronische Einschränkung der Nierenfunktion, dokumentiert (vor Screening) als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² per MDRD</p> <p>oder:</p> <p>Alter ≥ 60 Jahre zu zum Zeitpunkt des Screenings und subklinische Evidenz für eine kardiovaskuläre Erkrankung, definiert als das Zutreffen mindestes eines der unten genannten Kriterien (i-l). Alle zutreffenden Kategorien, die in diesem Kriterium enthalten sind, müssen im eCFR angekreuzt werden.</p> <p>i) persistierende Mikroalbuminurie oder Proteinurie</p> <p>j) Hypertonie und linke ventrikuläre Hypertrophie (EKG oder Bildgebung)</p> <p>k) linke ventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion (Bildgebung)</p> <p>l) Knöchel/Arm-Index < 0,9 (periphere arterielle Verschlusskrankheit)</p> <p>4. Therapienaiv bezüglich antidiabetischer Therapie, oder behandelt mit einem oder zwei OADs, oder behandelt mit humanem NPH-Insulin, oder lang-wirksamem Insulinanalogon, oder Mischinsulin, alleine oder in Kombination mit einem oder zwei OADs.</p> <p>5. HbA_{1c} ≥ 7,0 %</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Für einen geeigneten Studienteilnehmer mussten alle Kriterien mit „nein“ beantwortet werden</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Typ 1 Diabetes mellitus 2. Anwendung von GLP-1 Rezeptor-Agonisten (Exenatid (2-mal täglich oder 1-mal wöchentlich), Liraglutid oder andere) oder Pramlintid innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening 3. Anwendung eines DPP-4 Inhibitors innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening 4. Behandlung mit Insulin, außer Basalinsulin und Mischinsulin innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening (ausgenommen ist die kurzzeitige Anwendung in Verbindung mit einer interkurrenten Erkrankung) 5. Akute Dekompensation der glykämischen Kontrolle, die eine sofortige Therapieintensivierung erfordert, um akute Diabetes-Komplikationen (z.B. Ketoazidose) zu verhindern, innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening 6. Chronische Pankreatitis oder idiopathische akute Pankreatitis in der Vergangenheit 7. Akutes koronares oder zerebrovaskuläres Ereignis innerhalb von 90 Tagen vor der Randomisierung 8. Aktuell geplante koronare, karotide oder periphere arterielle Revaskularisierung 9. Chronisches Herzversagen NYHA-Klasse IV 10. Chronische Hämodialyse oder chronische peritoneale Dialyse

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>11. Terminale Lebererkrankung, definiert als das Vorliegen einer akuten oder chronischen Lebererkrankung und das kürzliche Auftreten eines oder mehrerer der folgenden Ereignisse: Ascites, Enzephalopathie, Varizenblutung, Bilirubin $\geq 2,0$ mg/dL, Albumin $\leq 3,5$ g/dL, Prothrombinzeit ≥ 4 sek verzögert, <i>International Normalised ratio</i> (INR) $\geq 1,7$ oder Lebertransplantation in der Vergangenheit</p> <p>12. Solide Organtransplantation in der Vergangenheit oder Warten auf solides Organtransplantat</p> <p>13. Diagnostizierte maligne Neoplasie in den letzten 5 Jahren (außer Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)</p> <p>14. Eigene oder familiäre Vorgeschichte von multipler endokriner Neoplasie Typ 2 (MEN2) oder familiäres Schilddrüsenkarzinom</p> <p>15. Vorgeschichte von nicht-familiärem medullärem Schilddrüsenkarzinom</p> <p>16. Calcitonin ≥ 50 ng/L zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>17. Jedweder akuter Zustand oder Exazerbation eines chronischen Zustandes, der nach Ansicht des Prüfarztes mit dem initialen Visitenplan und Maßnahmen interferiert</p> <p>18. Überempfindlichkeit gegenüber dem Studienmedikament oder verwandter Produkte (bekannt oder Verdacht auf)</p> <p>19. Bekannter Gebrauch nicht-verschriebener Betäubungsmittel oder illegaler Arzneimittel</p> <p>20. Vorherige Teilnahme an dieser Studie. Teilnahme ist definiert als Randomisierung.</p> <p>21. Gleichzeitige Teilnahme an irgendeiner anderen Studie mit einem Prüfarzneimittel. Die Teilnahme an einer Studie mit Stent(s) ist erlaubt.</p> <p>22. Erhalt jedweden Prüfarzneimittels innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Visite (1. Visite) oder, gemäß den lokalen Bestimmungen, falls länger. Nur für Brasilien: Erhalt jedweden Prüfarzneimittels innerhalb eines Jahres vor der Screening-Visite, außer es besteht nach Ermessen des Prüfarztes ein direkter Vorteil für den Studienteilnehmer.</p> <p>23. Jedweder andere Faktor, der die Protokoll-Compliance oder das Berichten von UEs nach Ermessen des Prüfarztes limitiert.</p>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>24. Weibliche, gebärfähige Patientin, die schwanger ist, stillt oder beabsichtigt schwanger zu werden und keine adäquate Verhütungsmethode verwendet (adäquate Verhütungsmethode gemäß lokalem Gesetz und lokaler Praxis)</p> <p>Argentinien: Barriere-Methoden (Kondom oder Diaphragma) mit Spermizid, kontrazeptive Tabletten oder intrauterine Systeme. Alle Verhütungsmittel werden von Novo Nordisk Argentina S.A. erstattet.</p> <p>Deutschland: Adäquate Verhütungsmethoden sind Implantate, injizierbare Präparate, kombinierte orale Kontrazeptiva, intrauterine Hormonpräparate, sexuelle Abstinenz oder sterilisierte Partner.</p> <p>Thailand: Diaphragma, Kondom, intrauterine Hilfsmittel, die für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn eingesetzt waren, Schwamm, Kappe mit Spermizid, kontrazeptive Pflaster, zugelassene hormonelle Implantate, orale Kontrazeptiva, die ohne Schwierigkeiten für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn eingenommen wurden, postmenopausaler Zustand oder Sterilisation.</p> <p>Großbritannien: Adäquate kontrazeptive Methoden sind definiert als etablierte Anwendung oraler, injizierbarer oder implantierter hormoneller Verhütungsmethoden, Sterilisation, intrauterine Hilfsmittel oder intrauterine Systeme oder konsequente Anwendung von Barriere-Methoden.</p> <p>Patienten, die jedwedes Eignungskriterium (Einschluss-/ Ausschlusskriterium) nicht erfüllen, obwohl sie in die Studie eingeschlossen wurden, müssen die Behandlung unverzüglich abbrechen, sollten die Studie jedoch fortsetzen. Die institutionellen Prüfungskommissionen (<i>Institutional Review Boards</i>, IRBs) / unabhängigen Ethikkommissionen (<i>Independent Ethics Committees</i> (IECs) und regulatorischen Behörden müssen entsprechend der lokalen Anforderungen in Kenntnis gesetzt werden.</p>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie SUSTAIN 6 wurde in 229 Zentren in 20 Ländern international durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algerien • Argentinien • Australien • Brasilien • Bulgarien • Kanada • Dänemark • Deutschland • Israel • Italien • Malaysia • Mexiko • Polen • Russische Federation • Spanien • Taiwan • Thailand • Türkei • Großbritannien • USA <p>Es war ursprünglich geplant, dass Indien an der Studie teilnimmt. 13 Studienzentren in Indien wurden von der unabhängigen Ethikkommission und der institutionellen Prüfungskommission (IEC) genehmigt, da Indien jedoch nicht in der finalen Auswahl war, wurden in keinem dieser Zentren Patienten gescreent oder randomisiert.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studie SUSTAIN 6 umfasste insgesamt 4 Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,5 mg Semaglutid s.c. • 1,0 mg Semaglutid s.c. • Placebo (0,5 mg) s.c. • Placebo (1,0 mg) s.c. <p>jeweils 1-mal wöchentlich und zusätzlich zu SoC.</p> <p>Dosiseskalation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Dosis-Eskalation erfolgte nach einem festen Dosierungsschema und abhängig von der Erhaltungsdosis (0,5 mg oder 1,0 mg). • Die Anfangsdosis betrug in allen Studienarmen 0,25 mg 1-mal wöchentlich. • Die Erhaltungsdosis von 0,5 mg 1-mal wöchentlich wurde nach 4 Dosen à 0,25 mg (4 Wochen) erreicht. • Die Erhaltungsdosis von 1,0 mg 1-mal wöchentlich wurde nach 4 Dosen à 0,25 mg, gefolgt von 4 Dosen à 0,5 mg (4 Wochen) erreicht.

Item a	Charakteristikum	Studieninformation						
		Trial periods		Screen	Period 1	Period 2	Period 3	Follow-up
		Alias for trial period		Screen	Dose escalation	Dose escalation/Maintenance	Maintenance	
		Visits in each period		Visit 1 to Visit 2	Visit 2 to Visit 4	Visit 4 to Visit 5	Visit 5 to Visit 25	Visit 25 to Visit 26
		Duration of each period		2 weeks	4 weeks	4 weeks	96-135 weeks	5 weeks
		Treatment arm	N					
		Semaglutide 0.5 mg	815	Screening Randomisation	Semaglutide 0.25 mg 190µL	Semaglutide 0.5 mg 370µL	Semaglutide 0.5 mg 370µL	Follow Up
		Semaglutide placebo 0.5 mg	815		Semaglutide placebo 0.25 mg 190µL	Semaglutide placebo 0.5 mg 370µL	Semaglutide placebo 0.5 mg 370µL	
		Semaglutide 1.0 mg	815		Semaglutide 0.25 mg 190µL	Semaglutide 0.5 mg 370µL	Semaglutide 1.0 mg 740µL	
		Semaglutide placebo 1.0 mg	815		Semaglutide placebo 0.25mg 190µL	Semaglutide placebo 0.5 mg 370µL	Semaglutide placebo 1.0 mg 740µL	
		Dosisanpassung der Studienmedikation						
		<ul style="list-style-type: none"> • Eine Erhöhung oder Verringerung der Dosis des Studienmedikaments war nicht erlaubt. • Fall aus Sicherheitsgründen notwendig, sollte das Studienmedikament abgesetzt werden und nicht wieder mit der Behandlung begonnen werden. Patienten wurden in diesem Fall nicht aus der Studie ausgeschlossen, und sollten die geplanten Visiten, wenn möglich, wahrnehmen. 						
		Anpassung der antidiabetischen Begleitmedikation						
		<ul style="list-style-type: none"> • Die antidiabetische Begleitmedikation durfte nach Ermessen des Prüfarztes angepasst werden, um die angestrebte glykämische Kontrolle aufrecht zu erhalten. • Falls notwendig, durften antidiabetische Medikamente der Therapie hinzugefügt werden (ausgenommen GLP-1 Rezeptor-Agonisten, DPP-IV Inhibitoren und Pramlintide) um Zielwerte gemäß der <i>Standards of Medical Care in Diabetes</i> [100] oder lokaler klinischer Praxis zu erreichen. 						
		Injektionen des Studienmedikaments sollten erfolgen:						
		<ul style="list-style-type: none"> • in Oberschenkel, Abdomen oder Oberarm • zu einer beliebigen Tageszeit und unabhängig von Mahlzeiten • am jeweils gleichen Wochentag während der Studie 						
		Patienten, die mit Insulin behandelt wurden						
		<ul style="list-style-type: none"> • Bei einem $HbA_{1c} > 8\%$ durfte die Insulin-Dosis bei vermehrt auftretenden hypoglykämischen Episoden verringert werden. • Bei einem $HbA_{1c} \leq 8\%$ wurde die Insulin-Dosis zunächst um 20 % reduziert, um ein potentiell Risiko für Hypoglykämien unter der Behandlung mit Semaglutid + Insulin zu verringern. Danach wurde in den ersten 12 Wochen post-Randomisierung die Insulin-Dosis basierend auf 3 aufeinanderfolgenden selbstgemessenen Plasmaglukosewerten und der totalen täglichen Insulindosis angepasst. • Eine Erhöhung der Insulin-Dosis sollte in den ersten 12 Wochen nach Randomisierung vermieden werden. • Alle Änderungen des Insulin-Regimes (Dosis, Häufigkeit der Injektionen von Mischinsulin und Aufteilung der reduzierten täglichen Dosis (morgens und abends) sollten nach Ermessen des Prüfarztes stattfinden. 						

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primär Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines MACE-Ereignisses: <ul style="list-style-type: none"> - kardiovaskulärer Tod <i>oder</i> - nicht tödlicher Myokardinfarkt <i>oder</i> - nicht tödlicher Schlaganfall <i>oder</i> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Time-to-Event-Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Ereignisses eines erweiterten zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunktes bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> - MACE <i>oder</i> - Revaskularisierung (koronar oder peripher) <i>oder</i> - Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris <i>oder</i> - Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen • Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten jeder einzelnen Komponente des erweiterten zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunktes • Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> - Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation <i>oder</i> - Glaskörperblutung <i>oder</i> - Behandlung mit intravitrealen Agenzien <i>oder</i> - Diabetes-bedingte Erblindung (definiert als visuelle Aktivität nach Snellen-Skala $\leq 20/200$ [6/60]) <i>oder</i> Gesichtsfeld $< 20^\circ$ im besseren Auge und mit bestmöglicher Korrektur) • Zeit von der Randomisierung bis zu einer neu auftretenden oder sich verschlechternden Nephropathie, definiert als mindestens eines der folgenden Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> - Neu auftretende, persistente Makroalbuminurie (> 300 mg/g/24 h) <i>oder</i> - persistente Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und Kreatinin-Clearance (MDRD (<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>)) ≤ 45 mL/min/1,73 m² - Kontinuierliche Nierenersatztherapie (ohne akute reversible Ursache) <i>oder</i> - Tod durch akutes Nierenversagen • Hospitalisierung aufgrund von kardialer Arrhythmie und Weiterleitungsstörungen • Änderung von Baseline bis zur letzten Erhebung während der Behandlungsphase von: <ul style="list-style-type: none"> - Körpergewicht und Taillenumfang - HbA_{1c}, Nüchtern-Plasmaglukosespiegel, Nüchtern-Plasmainsulinspiegel, β-Zellfunktion (HOMA-B), Pro-Insulin-Insulin-Quotient

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Lipidprofil einschl. Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride und freie Fettsäuren - Blutdruck (systolisch und diastolisch) und Pulsfrequenz - Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin (UACR) • Anteil der Patienten, die $\geq 5\%$ und $\geq 10\%$ Körpergewichtsverlust erreichen • Anteil der Patienten, die zusätzliche anti-hyperglykämische Medikamente benötigen um den glykämischen Zielwert aufrecht zu erhalten oder zu erreichen • Hypoglykämien nach: <ul style="list-style-type: none"> Novo Nordisk Klassifizierung: <ul style="list-style-type: none"> - Schwer gemäß ADA-Klassifizierung oder bestätigt durch Plasmaglukose (PG)-Wert $\leq 3,1$ mmol/l (56 mg/dl) und Symptome ADA-Klassifizierung: <ul style="list-style-type: none"> - Schwer: Fremdhilfe - Asymptomatisch: PG $\leq 3,9$ mmol/l (70 mg/dL) ohne Symptome - Dokumentiert, symptomatisch: PG $\leq 3,9$ mmol/L (70 mg/dL) mit Symptomen - Pseudo-Hypoglykämie: PG $> 3,9$ mmol/L (70 mg/dL) mit Symptomenwahrscheinlich symptomatisch: Keine Messung des PG, aber Symptome Hypoglykämie-Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl schwerer oder PG-bestätigter symptomatischer hypoglykämischer Episoden - Anzahl nächtlicher oder PG-bestätigter symptomatischer nächtlicher hypoglykämischer Episoden - Schwere oder PG-bestätigte symptomatische Hypoglykämie (ja / nein) - Schwere oder PG-bestätigte nächtliche symptomatische Hypoglykämie (ja / nein) • Unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> - Neoplasie (maligne oder benigne) - Pankreatitis oder klinischer Verdacht auf Pankreatitis - Akute Gallensteinerkrankung (Biliäre Kolik oder akute Cholezystitis) - Schilddrüsenerkrankung - Kardiale Arrhythmie - Akutes Nierenversagen - Schwerwiegende hypoglykämische Episode - Immunogenizitäts-Ereignis (allergische Reaktion, Immunkomplex-Erkrankung, oder fehlende Effektivität) - Behandlungsfehler in Zusammenhang mit Studienmedikamenten - UE, die zum Behandlungsabbruch führen • Laborparameter <ul style="list-style-type: none"> - Hämatologie und Biochemie (einschl. Amylase und Lipase) - Hormone (Calcitonin)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Urinanalyse - Anti-Semaglutid Antikörper - Veränderungen von Baseline im EKG - Semaglutid-Konzentration im Plasma in der Subpopulation an Patienten mit und ohne schwere Nierenfunktionsstörung (GFR 15-29 mL/min/1,73m²) - Änderungen von Baseline bis zur letzten Erhebung während der Behandlungsphase in SF-36v2 <i>Patient Reported Outcome</i> (Gesamtscore und Scores der einzelnen Domänen) <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die folgenden Erhebungszeitpunkte (Visiten (V) bzw. Telefonkontakte (T)) waren im Prüfplan definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (V1): Woche -2 • Randomisierung (V2): Woche 0 • Behandlungsphase (V3-P18): Woche 2 – Woche 98 (insgesamt 10 Visiten und 6 Telefonkontakte, im Abstand von 2 bzw. 4 Wochen bis V5 und danach 6 Wochen) • End-of-treatment (V25): Woche 104 • Follow-up (V26/26A): Woche 109 <p>Für die Visiten und Telefonkontakte waren im Prüfplan die folgenden Zeitfenster vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • V3-V6: ± 3 Tage • P6x -P18: ± 14 Tage • V25: ± 7 • V26: + 7 Tage
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Fallzahlen für diese Studie ist eine ereignis-basierte Berechnung, die Erwägungen aus der Analyse von MACE-Ereignissen und spezielle Annahmen für die Ereignisraten der Hochrisikopopulation dieser Studie enthält.</p> <p>Das primäre Studienziel besteht darin, zu bestätigen, dass die Behandlung mit Semaglutid das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Placebo nicht deutlich erhöht. Dazu wird gezeigt, dass die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI des HR für das erste Auftreten eines MACE von Semaglutid gegenüber dem Placebo kleiner als 1,8 ist.</p> <p>Unter der Annahme, dass das Risiko von MACE zwischen Semaglutid und Placebo dasselbe ist (d.h. ein HR von 1), ist eine Mindestanzahl von 122 Fällen notwendig, um mit einer Power von 90 % sicher zu stellen, dass die obere Grenze des 95%-KI für das HR unter 1,8 liegt.</p> <p>Weitere Annahmen sind eine MACE-Ereignisrate von 2,0 % pro Patient und Jahr, eine durchschnittliche Zeit in der Studie von 2,1 Jahren für Patienten, die nicht <i>lost to follow-up</i> sind, sowie eine <i>lost to follow-up-Rate</i> von maximal 10 %.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Unter diesen Annahmen beträgt der absolute Stichprobenumfang, um 122 Ereignisse zu erhalten, 3.260, d.h. jedem der beiden Semaglutid-Arme müssen 815 Patienten, den Placebo-Armen 1.630 Patienten zugeordnet werden. Die tatsächliche Berechnung basiert auf einer durchschnittlichen Studienzeit von 2,1 Jahren, einer Ereignisrate von 1,98 % und einer <i>lost to follow-up</i> -Rate von maximal 10,0 %.
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	Die Randomisierung wurde von Novo Nordisk A/S mittels Interactive Voice / Web Response System (IV/WRS) generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung in Bezug auf die 3 Variablen: <ul style="list-style-type: none"> - Evidenz kardiovaskulärer Erkrankung zu Baseline (klinisch / subklinisch) - Insulin-Behandlung zu Baseline (keine / Basalinsulin / Mischinsulin) - Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu Baseline mit GFR < 30 mL/min/1,73 m² per MDRD (ja / nein) Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion fallen gemäß der unter Item 4a genannten Kriterien immer in das Stratum „klinische Evidenz kardiovaskulärer Erkrankung“. Daher ergaben sich insgesamt 9 Strata.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die geeigneten Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1:1:1 mittels IV/WRS in die vier Studienarme randomisiert. Dabei wurde jeder Studienteilnehmer der jeweils kleinsten verfügbaren 6-stelligen Nummer zugeordnet, die dem jeweiligen Studienzentrum zugeteilt worden war.
10	Randomisierung, Durchführung	Die Randomisierung erfolgte durch Novo Nordisk A/S mittels Interactive Voice / Web Response System (IV/WRS) generiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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?	<p>a) ja, verblindet b) ja, verblindet c) ja, verblindet</p> <p>Die Studie wurde doppelblind durchgeführt (Novo Nordisk A/S, Studienpersonal und Studienteilnehmer).</p> <p>Semaglutid und Placebo wurden in gleichen 1,5 mL-Fertigpens (PDS290) bereitgestellt. Semaglutid 0,5 mg und 1,0 mg und Placebo waren identisch in Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan 0,5 mg oder 1,0 mg Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo.</p> <p>Zur Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges <i>Data Monitoring Committee</i> (DMC) aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Die laufende Adjudizierung der prädefinierten Ereignisse durch das <i>External Adjudication Committee</i> (EAC) erfolgte dagegen anhand verblindeter Daten.</p> <p>Aufgrund der Anforderungen der Berichterstattung von <i>Serious Unexpected Suspected Adverse Reactions</i> (SUSAR) war eine Aufhebung der Verblindung im Rahmen der Pharmakovigilanz während der Studiendurchführung in bestimmten Fällen möglich.</p> <p>Die Geheimhaltung der Zuteilung der Studienmedikation wurde aufrechterhalten, bis die Studie beendet war und die Datenbank für statistische Analysen freigegeben war.</p> <p>Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden. In dieser Studie wurde der Behandlungscode für keinen Patienten entschlüsselt.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen des Semaglutid-Placebos wurden 1-mal wöchentlich subkutan injiziert werden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysierte Populationen:</p> <p>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.</p> <p>Safety Analysis Set (SAS) Das SAS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten fließen nach der tatsächlich erfolgten Behandlung in die Analyse ein.</p>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beobachtungszeiträume:</p> <p><i>In-trial</i></p> <p>Der <i>in-trial</i> Beobachtungszeitraum entspricht dem Zeitraum, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet werden. Es fließen alle Informationen ein, die die nach der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt werden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückziehen, endet der <i>in trial</i> Beobachtungszeitraum am Tag des Zurückziehens. Für Patienten, die <i>lost to follow-up</i> sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt mit dem Studienzentrum.</p> <p><i>On-treatment</i></p> <p>Der <i>on-treatment</i> Beobachtungszeitraum entspricht einem Teil des <i>in-trial</i> Beobachtungszeitraums. Für adjudizierte Ereignisse, EKGs, Anti-Semaglutid-Antikörper und AEs einschließlich Hypoglykämien, umfasst dieser Zeitraum alle Informationen, die gesammelt wurden, während der Patient der Studienmedikation ausgesetzt war, d.h. am oder nach dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich der 5-wöchigen Follow-Up-Phase (Zeitfenster der Visite + 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation).</p> <p>Für alle anderen Sicherheits- und Effektivitätseindpunkte, die bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase, aber nicht bei der Follow-Up-Visite, wird die Follow-Up-Phase nicht im <i>on-treatment</i> Beobachtungszeitraum enthalten sein. Für diese Endpunkte umfasst der <i>on-treatment</i> Zeitraum alle Informationen, die gesammelt wurden, während der Patient behandelt wurde, d.h. am oder nach dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich dem Tag der letzten Dosis der Studienmedikation + 1 Woche bzw. dem Ende des <i>in trial</i> Beobachtungszeitraums, wenn dieses zuerst eintritt.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines EAC-bestätigten MACE-Ereignisses, basierend auf der FAS und dem <i>in-trial</i> Beobachtungszeitraum <p>Der primäre Endpunkt wird mittels einer stratifizierten Cox-Regression mit der Behandlungsgruppe (Semaglutid bzw. Placebo) als festem Faktor analysiert. Das Modell wird durch alle möglichen Kombinationen der drei Stratifizierungsfaktoren stratifiziert (insgesamt 9 Level). Aus diesem Modell werden das geschätzte HR (Semaglutid / Placebo), sowie das zweiseitige 95 %-KI angegeben. Nicht-Unterlegenheit von Semaglutid gegenüber Placebo wird als bestätigt angesehen, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI des HR unter 1,8 liegt bzw. der p-Wert des einseitigen Tests</p> $H_0: HR \geq 1,8 \text{ gegen } H_a: HR < 1,8$ <p>kleiner als 2,5 % ist (oder äquivalent zu 5 % für einen zweiseitigen Test).</p> <p>Ein Kaplan-Meier-Plot mit der Anzahl an Patienten unter Risiko wird präsentiert und verwendet, um die Annahme eines proportionalen Risikos graphisch zu beurteilen. Dies wird durch die Verwendung von <i>Schönfeld-Residuals</i> unterstützt. Wo notwendig werden kumulative Inzidenzfunktionen ergänzt, um dem konkurrierenden Risiko des nicht-kardiovaskulären Todes Rechnung zu tragen.</p> <p>Konfirmatorische sekundäre Endpunkte:</p>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 104 (kg) • Veränderung von Baseline bis Woche 30 in HbA_{1c} für Patienten mit Mischinsulin zu Baseline • Veränderung von Baseline bis Woche 30 in HbA_{1c} für Patienten mit SU-Monotherapie zu Baseline <p>Für jeden Endpunkt werden 2 Hypothesen getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überlegenheit von Semaglutid 1,0 mg gegenüber Placebo • Überlegenheit von Semaglutid 1,0 mg gegenüber Placebo <p>Die korrespondierende Nullhypothese gegenüber der Alternativhypothese der Überlegenheit ist:</p> <p style="text-align: center;">Ho: TD ≥ 0 gegen Ha: TD < 0</p> <p>Wobei TD der Behandlungsunterschied für den jeweiligen Vergleich ist.</p> <p>Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 104 (kg): (<i>basierend auf FAS in-trial Beobachtungszeitraum</i>)</p> <p>Alle Messwerte nach Baseline werden mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) analysiert. Feste Faktoren sind dabei Behandlungsgruppen (drei Level: 0.5 mg Semaglutide, 1.0 mg Semaglutid, Placebo) und Stratifikation (neun Level), sowie Baseline Körpergewicht als Kovariable. Für Messungen desselben Patienten wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix angenommen. Aus diesem Modell werden die Behandlungsunterschiede nach Woche 104 für 0.5 mg bzw. 1.0 mg Semaglutid gegenüber dem Placebo, zusammen mit den entsprechenden zweiseitigen 95%-KI angegeben.</p> <p>Im Fall von wegen dünn besetzten Datensätzen im Stratifikationslevel „Nierenfunktionsstörung (Ja/Nein)“ nicht konvergenten vordefinierten MMRM-Modellen, werden die Stratifizierungslevel „schwere“ und „moderate“ Nierenfunktionsstörung im Modell zu einem Faktor zusammengefasst. Dasselbe Vorgehen wird im Falle anderer MMRMs durchgeführt, falls Konvergenzprobleme auftreten sollten.</p> <p>Veränderung des HbA_{1c} (<i>basierend auf FAS und der in-trial Beobachtungszeitraum</i>)</p> <p>Alle Messwerte nach Baseline bis einschließlich Woche 30 werden für eine MMRM verwendet. Das Modell enthält Wechselwirkungen zwischen Behandlungsgruppen (3 Level: 0,5 mg Semaglutid, 1,0 mg Semaglutid, Placebo) und den relevanten Subgruppen (drei Level) und Stratifizierung als festen Faktor, sowie Baseline-HbA_{1c} als Kovariable. Insulin zu Baseline wird für die Insulin-Subgruppenanalyse von der Stratifikationsvariablen ausgenommen. Für denselben Patienten wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix angenommen. Aus diesem Modell werden die Behandlungsunterschiede nach Woche 30 für 0.5 mg bzw. 1.0 mg Semaglutid gegenüber Placebo, zusammen mit den entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI für jedes Subgruppenlevel angegeben.</p> <p>Hierarchisches Testverfahren:</p> <p>Die confirmatorische Hypothese der Nicht-Unterlegenheit für den primären Endpunkt sowie die Hypothese der Überlegenheit für die 3 sekundären Endpunkte hierarchisch entsprechend der folgenden Sequenz getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nicht-Unterlegenheit von Semaglutid gegenüber Placebo für den primären Endpunkt

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Überlegenheit von 1,0 mg Semaglutid gegenüber Placebo in der Änderung des Körpergewichts bis Woche 104</p> <p>3. Überlegenheit von 0,5 mg Semaglutid gegenüber Placebo in der Änderung des Körpergewichts bis Woche 104</p> <p>4. Überlegenheit von 1,0 mg Semaglutid gegenüber Placebo in der Änderung des HbA_{1c} bis Woche 30 (Patienten mit Mischinsulin zu Baseline)</p> <p>5. Überlegenheit von 0,5 mg Semaglutid gegenüber Placebo in der Änderung des HbA_{1c} bis Woche 30 (Patienten mit Mischinsulin zu Baseline)</p> <p>6. Überlegenheit von 1,0 mg Semaglutid gegenüber Placebo in der Änderung des HbA_{1c} bis Woche 30 (Patienten mit SU-Monotherapie zu Baseline)</p> <p>7. Überlegenheit von 0,5 mg Semaglutid gegenüber Placebo in der Änderung des HbA_{1c} bis Woche 30 (Patienten mit SU-Monotherapie zu Baseline)</p> <p>Überlegenheit wird angenommen, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für den jeweiligen Behandlungsunterschied unterhalb von 0 % bzw. 0 kg liegt und wenn das Testen nicht bereits beendet wurde.</p> <p>Sekundäre Endpunkte, die sich auf das primäre Studienziel beziehen (FAS, in-trial)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines erweiterten kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (MACE oder Revaskularisierung (koronar oder peripher) oder Hospitalisierung aufgrund von instabile Angina pectoris oder Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen) • Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten jedes einzelnen Ereignisses des erweiterten kombinierten kardiovaskulären Endpunktes • Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten von Tod jedweder Ursache, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall • Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache <p>Sekundäre Endpunkte, die sich auf das primäre Studienziel beziehen <i>Sekundäre Sicherheitsendpunkte</i> <i>Time-to-Event-Analysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> - Notwendigkeit einer retinalen Photokoagulation oder - Glaskörperblutung oder - Behandlung mit intravitrealen Agenzien oder - Diabetes-bedingte Erblindung (definiert als visuelle Aktivität nach Snellen-Skala $\leq 20/200$ [6/60]) oder Gesichtsfeld $< 20^\circ$ im besseren Auge und mit bestmöglicher Korrektur) • Zeit von der Randomisierung bis zu einer neu auftretenden oder sich verschlechternden Nephropathie, definiert als mindestens eines der folgenden Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> - Neu auftretende, persistente Makroalbuminurie (> 300 mg/g/24 h) oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - persistente Verdopplung des Serumkreatinin-Gehaltes und Kreatinin-Clearance (MDRD \leq 45 mL/min/1,73 m²) - Kontinuierliche Nierenersatztherapie (ohne akute reversible Ursache) oder - Tod durch akutes Nierenversagen <p>Alle Ereignisse unterlagen der Adjudizierung durch das EAC. Die Analyse dieser drei Endpunkte erfolgt auf dieselbe Art wie die der primären Endpunkte und basiert auf der FAS und dem <i>in-trial</i> Beobachtungszeitraum.</p> <p>Die Details der weiteren Analysen sind im statistischen Analyseplan spezifiziert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt wurden exploratorische Subgruppenanalysen für die folgenden Baseline-Charakteristika durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Alter: < 65 Jahre oder \geq 65 Jahre • <i>Body-Mass-Index</i> (BMI) \leq 30 kg/m² oder > 30 kg/m² • HbA_{1c}: \leq 8.5 % oder > 8.5 % • Diabetesdauer: \leq 10 Jahre oder > 10 Jahre • Region, definiert als EU (Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Italien, Polen, Spanien, UK), USA, Rest der Welt (Algerien, Argentinien, Australien, Brasilien, Israel, Kanada, Malaysia, Mexiko, Russland, Thailand, Taiwan, Türkei) • Abstammung, definiert als kaukasisch, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch oder „sonstiges“ • Ethnie, definiert als Hispanic oder Latino (ja oder nein) • Chronisches Herzversagen NYHA) Klasse I-III (ja oder nein) • Evidenz kardiovaskulärer Erkrankung (klinisch oder subklinisch) (Stratifizierungsfaktor) • Insulinbehandlung (keine, Basalinsulin oder Mischinsulin) (Stratifizierungsfaktor) • Schwere Nierenschwäche mit GFR-Wert < 30mL/min/1,73m² pro MDRD (ja / nein) • Schwere oder moderate Nierenfunktionsstörung mit GFR-Wert < 60 mL/min/1.73m² pro MDRD (ja oder nein) • Schwere Nierenfunktionsstörung mit GFR < 30mL/min/1,73m² per CKD-EPI (ja oder nein) • Schwere Nierenfunktionsstörung mit GFR-Wert < 30mL/min/1.73m² pro CKD-EPI (ja oder nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation															
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) Es wurden insgesamt 4.346 Patienten gescreent, darunter waren 1.049 Screening-Versager. Die verbleibenden 3.297 Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 in die 4 Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semaglutid 0,5 mg: 826 • Semaglutid 1,0 mg: 822 • Placebo 0,5 mg: 824 • Placebo 1,0 mg: 825 <p>b) Es erhielten insgesamt 3.286 Patienten die Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semaglutid 0,5 mg: 823 • Semaglutid 1,0 mg: 819 • Placebo 0,5 mg: 819 • Placebo 1,0 mg: 825 <p>c) In der Analyse des primären Endpunktes (Zeit bis zum Auftreten des ersten MACE) wurden insgesamt 3297 Patienten berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semaglutid 0,5 mg: 826 • Semaglutid 1,0 mg: 822 • Placebo 0,5 mg: 824 • Placebo 1,0 mg: 825 															
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Screening → Randomisierung</p> <p>4.346 Patienten wurden gescreent und 3.297 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Die zwei Hauptgründe für Nicht-Einschluss in die Studie waren das Nicht-Erfüllen des Einschlusskriteriums Nr. 5 ($HbA_{1c} \geq 7\%$ zum Zeitpunkt des Screenings) (668 Patienten) und Nicht-Erfüllen des Einschlusskriteriums Nr. 3 (≥ 50 Jahre und klinische Evidenz einer kardiovaskulären Erkrankung oder ≥ 60 Jahre und subklinische klinische Evidenz für eine kardiovaskuläre Erkrankung) (16 Patienten).</p> <p>Randomisierung → Behandlung (mind. 1 Dosis)</p> <p>3.297 Patienten wurden randomisiert und 3.286 Patienten erhielten mind. eine Dosis der Studienmedikation.</p> <p>Behandlung (mind. 1 Dosis) → Ende der Studie</p> <p>3.286 Patienten erhielten mind. eine Dosis der Studienmedikation und 3.232 Patienten beendeten die Studie.</p> <p>Behandlungsabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semaglutid 0,5 mg: 164 Patienten (19,9 %) • Semaglutid 1,0 mg: 186 Patienten (22,6 %) • Placebo 0,5 mg: 151 Patienten (18,3 %) • Placebo 1,0 mg: 159 Patienten (19,3 %) <table border="1" data-bbox="592 1697 1323 1964"> <thead> <tr> <th data-bbox="592 1697 767 1742">Begründung</th> <th colspan="4" data-bbox="767 1697 1323 1742">Anzahl Patienten (%)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="592 1742 767 1827"></th> <th data-bbox="767 1742 919 1827">Semaglutid 0,5 mg</th> <th data-bbox="919 1742 1070 1827">Semaglutid 1,0 mg</th> <th data-bbox="1070 1742 1198 1827">Placebo 0,5 mg</th> <th data-bbox="1198 1742 1323 1827">Placebo 0,5 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="592 1827 767 1964">Gastro-intestinale Verträglichkeit</td> <td data-bbox="767 1827 919 1964">47 (5,7 %)</td> <td data-bbox="919 1827 1070 1964">77 (9,4 %)</td> <td data-bbox="1070 1827 1198 1964">10 (1,2 %)</td> <td data-bbox="1198 1827 1323 1964">8 (1,0 %)</td> </tr> </tbody> </table>	Begründung	Anzahl Patienten (%)					Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1,0 mg	Placebo 0,5 mg	Placebo 0,5 mg	Gastro-intestinale Verträglichkeit	47 (5,7 %)	77 (9,4 %)	10 (1,2 %)	8 (1,0 %)
Begründung	Anzahl Patienten (%)																
	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1,0 mg	Placebo 0,5 mg	Placebo 0,5 mg													
Gastro-intestinale Verträglichkeit	47 (5,7 %)	77 (9,4 %)	10 (1,2 %)	8 (1,0 %)													

Item a	Charakteristikum	Studieninformation				
		Rücknahme der Einver- ständnis	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
		AE (nicht- gastro- intestinal)	51 (6,2 %)	41 (5,0 %)	38 (4,6 %)	55 (6,7 %)
		Hinzufügen unerlaubter Begleit- medikation	3 (0,4 %)	3 (0,4 %)	8 (1,0 %)	8 (1,0 %)
		Verdacht von Placebo	3 (0,4 %)	3 (0,4 %)	15 (1,8 %)	10 (1,2 %)
		Aufgrund eines Fehlers randomisiert	12 (1,5 %)	13 (1,6 %)	16 (1,9 %)	6 (0,7 %)
		Resistenz gegenüber Injektionen	2 (0,2 %)	-	2 (0,2 %)	-
		Studien- müdigkeit	5 (0,6 %)	5 (0,6 %)	15 (1,8 %)	11 (1,3 %)
		Andere Gründe	40 (4,8 %)	43 (5,2 %)	46 (5,6 %)	60 (7,3 %)
		Gesamt	164 (19,9 %)	186 (22,6 %)	151 (18,3 %)	159 (19,3 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung					
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nach- beobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite des ersten Patienten: 21.02.2013 • Erster Patient randomisiert: 27.02.2013 • Letzter Patient randomisiert: 18.12.2013 • Letzte Visite des letzten Patienten: 15.03.2013 				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Die Studie SUSTAIN 6 war ereignisgesteuert, d.h. die maximale Studiendauer war abhängig von Anzahl der MACE-Ereignisse. Die Studie sollte laut Protokoll beendet werden, wenn die beiden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 104 Wochen nach Randomisierung des letzten Patienten • Die Anzahl der berichteten MACE Ereignisse ≥ 122 (dies entspricht der Anzahl an Ereignissen, die in der Berechnung der Fallzahl angenommen wurde) <p>Da die tatsächliche Rate der auftretenden MACE-Ereignisse in dieser Studie höher war, als im Protokoll angestrebt, wurde die Anzahl an 122 MACE-Ereignissen früher erreicht als erwartet. Daher wurde die Studie entsprechend der geplanten Mindeststudienlänge beendet, sodass die Dauer der randomisierten Behandlungsphase für alle Patienten bei 104 Wochen lag (+ 5 Wochen Follow-up).</p>
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



CONSORT 2010 Flow Diagram PIONEER 6

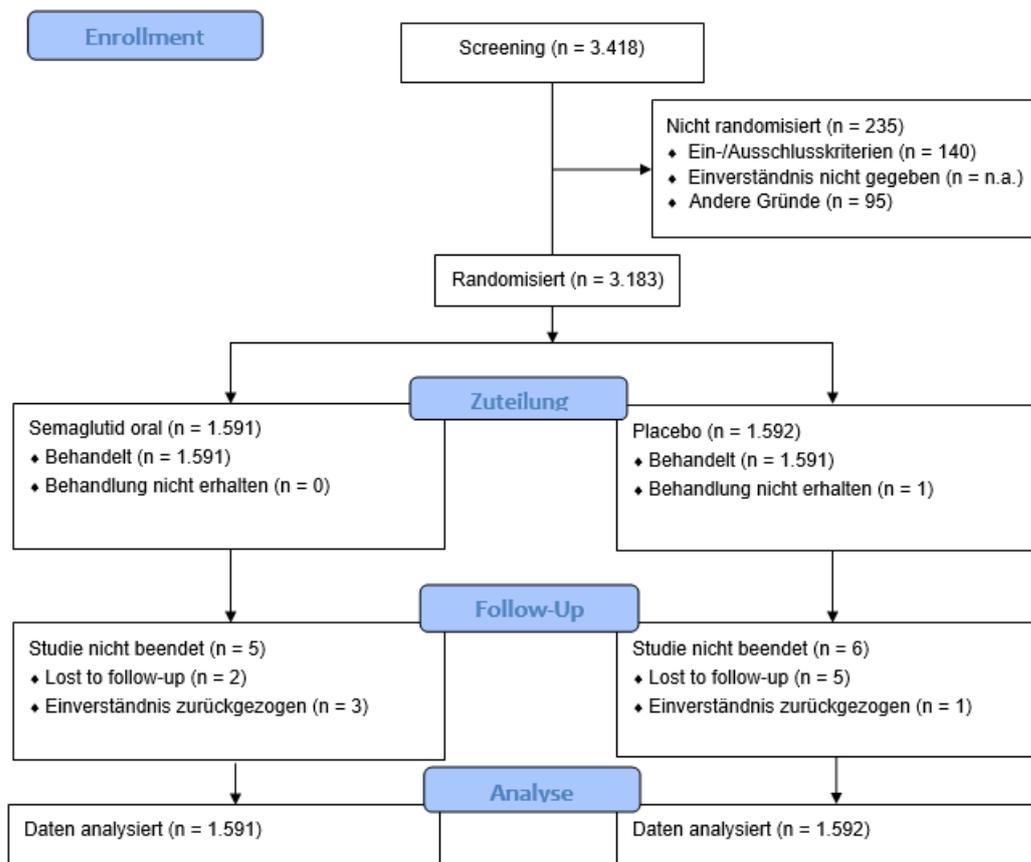


Abbildung 4-213: CONSORT-Flow-Chart zur Studie PIONEER 6.

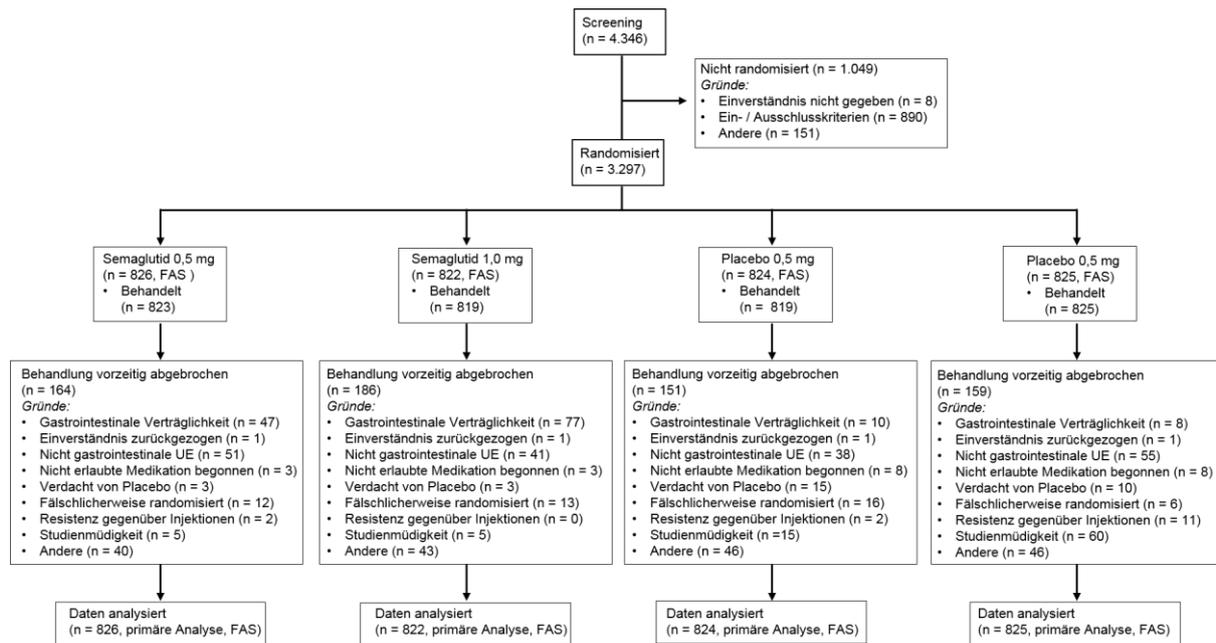


Abbildung 4-214: CONSORT-Flow-Chart zur Studie SUSTAIN 6.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Die Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten der SUSTAIN 6 wurden bereits im AMNOG-Verfahren D-404 (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404) vom 01. November 2018 dargestellt [11].

Tabelle 4-209 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PIONEER 6 (NN9924-4221)

Studie: PIONEER 6 (NN9924-4221)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Trial Report PIONEER 6 (15.02.2019)	CSR [98]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Laut Beschreibung der Studie im Studienbericht handelt es sich um eine
randomisierte, doppel-blinde, kontrollierte Studie.

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 6 ist eine doppel-blinde Studie. Semaglutid und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Semaglutid 3 mg, 7 mg und 14 mg und Placebo waren identisch in Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient nahm 1 x täglich oral eine der Dosisescalation entsprechenden Menge Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo ein. Semaglutid Tabletten enthielten zusätzlich 300 mg SNAC.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

PIONEER 6 ist eine doppel-blinde Studie. Semaglutid und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Semaglutid 3 mg, 7 mg und 14 mg und Placebo waren identisch in Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient nahm 1 x täglich oral eine der Dosisescalation entsprechenden Menge Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo ein. Semaglutid Tabletten enthielten zusätzlich 300 mg SNAC.

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 6 ist eine doppel-blinde, randomisierte kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde Novo Nordisk, Clinical Supplies Coordination erstellt. Patienten wurden mit Hilfe von einem Interactive Web Response System (IWRS) 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Dabei wurde jeder Studienteilnehmer der jeweils kleinsten verfügbaren 6-stelligen Nummer zugeordnet, die dem jeweiligen Studienzentrum zugeteilt worden war. Die ersten 3 Stellen verwiesen auf das Studienzentrum. Insgesamt war eine adäquate Verdeckung der Randomisierung gewährleistet.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Das Verzerrungspotential der hier dargestellten Studie ist somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität (adjudiziert)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die PIONEER 6 ist eine doppel-blinde Studie, d.h. sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Semaglutid 3 mg, 7 mg und 14 mg und Placebo waren identisch in Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient nahm 1 x täglich oral eine der Dosisescalation entsprechenden Menge Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo ein. Semaglutid Tabletten enthielten zusätzlich 300 mg SNAC.

Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungscommittee (EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus.

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. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet. Der Endpunkt Gesamtmortalität weist daher ein niedriges Verzerrungspotential auf.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität (adjudiziert)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die PIONEER 6 ist eine doppel-blinde Studie, d.h. sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Semaglutid 3 mg, 7 mg und 14 mg und Placebo waren identisch in Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient nahm 1 x täglich oral eine der Dosisescalation entsprechenden Menge Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo ein. Semaglutid Tabletten enthielten zusätzlich 300 mg SNAC. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus.

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. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungs Komitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet. Der Endpunkt weist daher ein niedriges Verzerrungspotential auf.

Endpunkt: MACE (adjudiziert)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die PIONEER 6 ist eine doppel-blinde Studie, d.h. sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Semaglutid 3 mg, 7 mg und 14 mg und Placebo waren identisch in Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient nahm 1 x täglich oral eine der Dosis eskalation entsprechenden Menge Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo ein. Semaglutid Tabletten enthielten zusätzlich 300 mg SNAC.

Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungs Komitee (EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus.

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 Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Nicht tödlicher Schlaganfall (adjudiziert)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die PIONEER 6 ist eine doppel-blinde Studie, d.h. sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Semaglutid 3 mg, 7 mg und 14 mg und Placebo waren identisch in Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient nahm 1 x täglich oral eine der Dosisescalation entsprechenden Menge Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo ein. Semaglutid Tabletten enthielten zusätzlich 300 mg SNAC. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus.

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 Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Transitorische ischämische Attacke (adjudiziert)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die PIONEER 6 ist eine doppel-blinde Studie, d.h. sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Semaglutid 3 mg, 7 mg und 14 mg und Placebo waren identisch in Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient nahm 1 x täglich oral eine der Dosisescalation entsprechenden Menge Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo ein. Semaglutid Tabletten enthielten zusätzlich 300 mg SNAC.

Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus.

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 Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (adjudiziert)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die PIONEER 6 ist eine doppel-blinde Studie, d.h. sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Semaglutid 3 mg, 7 mg und 14 mg und Placebo waren identisch in Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient nahm 1 x täglich oral eine der Dosisescalation entsprechenden Menge Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo ein. Semaglutid Tabletten enthielten zusätzlich 300 mg SNAC.

Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris (adjudiziert)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die PIONEER 6 ist eine doppel-blinde Studie, d.h. sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Semaglutid 3 mg, 7 mg und 14 mg und Placebo waren identisch in Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient nahm 1 x täglich oral eine der Dosisescalation entsprechenden Menge Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo ein. Semaglutid Tabletten enthielten zusätzlich 300 mg SNAC.

Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus.

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 Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (adjudiziert)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die PIONEER 6 ist eine doppel-blinde Studie, d.h. sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Semaglutid 3 mg, 7 mg und 14 mg und Placebo waren identisch in Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient nahm 1 x täglich oral eine der Dosiseskulation entsprechenden Menge Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo ein. Semaglutid Tabletten enthielten zusätzlich 300 mg SNAC.

Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus.

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 Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungscommittee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Akute Nierenschädigung (adjudiziert)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die PIONEER 6 ist eine doppel-blinde Studie, d.h. sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Semaglutid 3 mg, 7 mg und 14 mg und Placebo waren identisch in Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient nahm 1 x täglich oral eine der Dosisescalation entsprechenden Menge Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo ein. Semaglutid Tabletten enthielten zusätzlich 300 mg SNAC. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungscommittee (EAC) bestätigt wurden. Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Änderung des HbA_{1c}-Wertes**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die PIONEER 6 ist eine doppel-blinde Studie, d.h. sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Semaglutid 3 mg, 7 mg und 14 mg und Placebo waren identisch in Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient nahm 1 x täglich oral eine der Dosisescalation entsprechenden Menge Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo ein. Semaglutid Tabletten enthielten zusätzlich 300 mg SNAC.

Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip.

Endpunkt: Änderung des Körpergewichts**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die PIONEER 6 ist eine doppel-blinde Studie, d.h. sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Semaglutid 3 mg, 7 mg und 14 mg und Placebo waren identisch in Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient nahm 1 x täglich oral eine der Dosisescalation entsprechenden Menge Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo ein. Semaglutid Tabletten enthielten zusätzlich 300 mg SNAC. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus.

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 Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die PIONEER 6 ist eine doppel-blinde Studie, d.h. sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Semaglutid 3 mg, 7 mg und 14 mg und Placebo waren identisch in Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient nahm 1 x täglich oral eine der Dosisescalation entsprechenden Menge Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo ein. Semaglutid Tabletten enthielten zusätzlich 300 mg SNAC.

Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus.

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 Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die PIONEER 6 ist eine doppel-blinde Studie, d.h. sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleicher Darreichungsform bereitgestellt. Semaglutid 3 mg, 7 mg und 14 mg und Placebo waren identisch in Erscheinung, Geschmack und Geruch und entsprechend der Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient nahm 1 x täglich oral eine der Dosiseskulation entsprechenden Menge Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo ein. Semaglutid Tabletten enthielten zusätzlich 300 mg SNAC.

Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungs-komitee (EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus.

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 Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip.

Tabelle 4-210 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SUSTAIN 6 (NN9535-3744)

Studie: SUSTAIN 6 (NN9535-3744)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht SUSTAIN 6	CSR [99]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Laut Studientitel und Beschreibung der Studie im Studienbericht handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (CSR).

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:

Die Patienten waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen 1,5 ml Fertigpens zur Verfügung gestellt. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch und entsprechend den Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich 0,5 mg oder 1,0 mg Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo (CSR).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelten Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen 1,5 ml Fertigpens zur Verfügung gestellt. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch und entsprechend den Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet.
Die Randomisierungssequenz und die Gruppenzuteilung wurden mittels IV/WRS generiert und waren keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Eine Entschlüsselung der Gruppenzuteilung Studie war nur im medizinischen Notfall möglich – ein solcher ist in dieser Studie nicht aufgetreten (CSR).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie SUSTAIN 6 wurde doppelblind durchgeführt. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren verblindet. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Es liegen weder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung, noch sonstige endpunktübergreifende Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.
Das Verzerrungspotential der hier dargestellten Studie ist somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität (adjudiziert)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigtigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungscommittee (EAC) bestätigt wurden.
Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *in-trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.

Der Beobachtungszeitraum *in-trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum. Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *in-trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität (adjudiziert)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigungs zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (Event Adjudication Committee, EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *in-trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein. Der Beobachtungszeitraum *in-trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die als *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum. Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *in-trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (Event Adjudication Committee, EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: MACE (adjudiziert)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigtens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungscommittee (EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *in-trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.

Der Beobachtungszeitraum *in-trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die lost to follow-up sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.

Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *in-trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Nicht tödlicher Schlaganfall (adjudiziert)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigtigens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *in-trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.

Der Beobachtungszeitraum *in-trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die lost to follow-up sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum. Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *in-trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (Event Adjudication Committee, EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Nicht tödlicher Myokardinfarkt (adjudiziert)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigtigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *in-trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein. Der Beobachtungszeitraum *in-trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die lost to follow-up sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum. Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *in-trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris (adjudiziert)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigtüpfeln zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungscommittee (EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *in-trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.

Der Beobachtungszeitraum *in-trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die lost to follow-up sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.

Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *in-trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (adjudiziert)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigungs zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *in-trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.

Der Beobachtungszeitraum *in-trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die lost to follow-up sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum. Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *in-trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Koronare Revaskularisierung (adjudiziert)

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigtigpen zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *in-trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.
Der Beobachtungszeitraum *in-trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die lost to follow-up sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.
Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *in-trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Transiente ischämische Attacke (adjudiziert)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *in-trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.

Der Beobachtungszeitraum *in-trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die lost to follow-up sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.

Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *in-trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungscommittee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Nephropathie (adjudiziert)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigungsartikeln zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungscommittee (EAC) bestätigt wurden. Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *in-trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein. Der Beobachtungszeitraum *in-trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die als *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum. Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *in-trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Komplikationen diabetischer Retinopathie (adjudiziert)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigungs zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein ebenfalls verblindetes, unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *in-trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.

Der Beobachtungszeitraum *in-trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum. Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *in-trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip. Es werden nur solche Ergebnisse dargestellt, die durch ein unabhängiges Adjudizierungskomitee (EAC) bestätigt wurden. Die Adjudizierung erfolgte ebenfalls verblindet.

Endpunkt: Änderung des HbA_{1c} bis Woche 104

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigungs zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *in-trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.

Der Beobachtungszeitraum *in-trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.

Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *in-trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip.

Endpunkt: Änderung des Körpergewichtes bis Woche 104**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigungs zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *in-trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.

Der Beobachtungszeitraum *in-trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.

Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *in-trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip.

Endpunkt: SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigtigpens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *in-trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.

Der Beobachtungszeitraum *in-trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.

Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *in-trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigtigens zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *in-trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.

Der Beobachtungszeitraum *in-trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.

Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *in-trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen Fertigungs zur Verfügung gestellt, die entsprechend den Anforderungen an ein doppelblindes Vorgehen verpackt und beschriftet waren. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich subkutan Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen Placebo.

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. Die Gruppenzuteilung war keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Zur fortlaufenden Überwachung der Sicherheit wertete ein externes, unabhängiges Komitee aggregierte Sicherheitsdaten entblindet aus. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden - ein solcher ist in der Studie SUSTAIN 6 nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde das *Full-Analysis-Set* (FAS) und der Beobachtungszeitraum *in-trial* herangezogen. Die FAS umfasst alle randomisierten Patienten und Patienten fließen "wie randomisiert" in die Analyse ein.

Der Beobachtungszeitraum *in-trial* stellt den Zeitraum dar, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet wurden. Es fließen alle Informationen ein, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum gesammelt wurden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, ist das Ende des Zeitraums definiert als das Datum des Zurückziehens. Für Patienten, die *lost to follow-up* sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt zum Studienzentrum.

Insgesamt wird die Analyse der FAS unter Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums *in-trial* als eine geeignete Auswertung angesehen, die das ITT-Prinzip abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird als niedrig verzerrt eingestuft. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem ITT-Prinzip.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; 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 Patientenzahlen 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_Modul4E_Semaglutid_Anhang-4G“.