

IQWiG-Berichte – Nr. 530

Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid

Rapid Report

Auftrag: A17-09
Version: 1.0
Stand: 23.08.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

08.03.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-09

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Rapid Report wurde unter Beteiligung eines externen Sachverständigen erstellt. Der Bericht wurde einem externen Review unterzogen.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. In die vorliegende Bewertung wurde ein externer Sachverständiger zur Beantwortung spezifischer Fragen im Projektverlauf sowie zur Durchführung eines externen Reviews des Rapid Reports eingebunden. Das Institut hat von dem Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben des externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang E dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externer Sachverständiger

- Ulrich Alfons Müller, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für die Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiter des IQWiG¹

- Jana Kalz
- Gertrud Egger
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Michael Köhler
- Regine Potthast
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Liraglutid, Diabetes Mellitus – Typ 2, NCT01179048

Keywords: Liraglutid, Diabetes Mellitus Typ 2, NCT01179048

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
1 Kurzfassung	1
2 Hintergrund	9
3 Fragestellung	10
4 Projektverlauf	11
5 Methoden	12
5.1 Informationsbeschaffung	13
5.1.1 Dokumente von Herstellerfirmen	13
5.1.2 Dokumente aus Studienregistern	13
5.2 Informationsbewertung	13
5.3 Informationsanalyse	14
5.3.1 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	15
6 Ergebnisse der Studie LEADER	16
6.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung	16
6.2 Beschreibung der Studie	17
6.3 Ergebnisse	26
6.3.1 Endpunkte, Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit	26
6.3.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	32
6.3.3 Subgruppenauswertungen	38
6.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse	43
7 Limitationen der Studie LEADER	46
7.1 Studienvorgaben zur Anpassung der antidiabetischen Therapie offenbar nicht ausreichend umgesetzt	46
7.2 Umsetzung der Vorgaben aus dem Studienprotokoll zur antihypertensiven Behandlung fraglich	51
7.3 Zulassungskonformer Einsatz von Liraglutid nicht gewährleistet	56
7.4 Zusammenfassung der Limitationen der Studie LEADER	57
8 Fazit	59
9 Literatur	60
9.1 Liste der Dokumente zur Studie LEADER	60
9.2 Literaturverzeichnis	61

Anhang A – Empfehlungen zur antidiabetischen und kardiovaskulären Standardtherapie in der Studie LEADER.....	65
Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie LEADER.....	66
Anhang C – Forest Plots zu Subgruppenanalysen der Studie LEADER.....	72
Anhang D – Häufige Nebenwirkungen.....	76
Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externer Sachverständiger sowie externer Reviewer).....	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Positive und negative Effekte von Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + antidiabetische Standardtherapie in der Studie LEADER für die Patientengruppe mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² (berechnet nach MDRD)	5
Tabelle 2: Positive und negative Effekte von Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + antidiabetische Standardtherapie in der Studie LEADER für die Patientengruppe mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² (berechnet nach MDRD)	6
Tabelle 3: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des pU Novo Nordisk Pharma GmbH zur Studie LEADER.....	16
Tabelle 4: Charakterisierung der Studie – LEADER.....	18
Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention – LEADER.....	19
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – LEADER.....	22
Tabelle 7: Antidiabetische Therapie zu Studienbeginn – LEADER.....	25
Tabelle 8: Kardiovaskuläre Therapie zu Studienbeginn – LEADER	26
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – LEADER.....	27
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – LEADER.....	28
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – LEADER.....	31
Tabelle 12: Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität – LEADER	33
Tabelle 13: Ergebnisse zum Gesundheitszustand – LEADER.....	35
Tabelle 14: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – LEADER	36
Tabelle 15: Subgruppen (Endpunktkategorie, dichotom) – LEADER	39
Tabelle 16: Positive und negative Effekte von Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + antidiabetische Standardtherapie in der Studie LEADER für die Patientengruppe mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² (berechnet nach MDRD)	44
Tabelle 17: Positive und negative Effekte von Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + antidiabetische Standardtherapie in der Studie LEADER für die Patientengruppe mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² (berechnet nach MDRD)	45
Tabelle 18: Zusätzliche antidiabetische Medikation nach Studienbeginn – LEADER	48
Tabelle 19: Zusätzliche kardiovaskuläre Therapie nach Studienbeginn – LEADER	56
Tabelle 20: Häufige SUEs (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – LEADER	76
Tabelle 21: Häufige SUEs oder nicht schwerwiegende MESI (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – LEADER.....	78
Tabelle 22: Häufige Therapieabbrüche aufgrund von SUEs oder nicht schwerwiegenden MESIs (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – LEADER.....	80

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: HbA1c-Werte in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie vs. Placebo + antidiabetische Standardtherapie) zu verschiedenen Zeitpunkten vom Studienbeginn bis zum Behandlungsende	47
Abbildung 2: Systolischer Blutdruck in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie vs. Placebo + antidiabetische Standardtherapie) zu verschiedenen Zeitpunkten vom Studienbeginn bis zum Behandlungsende	52
Abbildung 3: Diastolischer Blutdruck in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie vs. Placebo + antidiabetische Standardtherapie) zu verschiedenen Zeitpunkten vom Studienbeginn bis zum Behandlungsende	53
Abbildung 4: Geschätzter Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem systolischen Blutdruck von über 130 mmHg zu Studienbeginn, nach 24 Monaten, nach 36 Monaten und zum Behandlungsende.....	54
Abbildung 5: Geschätzter Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem systolischen Blutdruck von über 140 mmHg zu Studienbeginn, nach 24 Monaten, nach 36 Monaten und zum Behandlungsende.....	55
Abbildung 6: Empfehlungen zur antidiabetischen und kardiovaskulären Standardtherapie in der Studie LEADER.....	65
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)	66
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den primären Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)	66
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)	67
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)	67
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)	68
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)	68
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt diabetische Retinopathie in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)	69

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt diabetischer Fuß in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)	69
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt andauernde Verdopplung der Serumkreatinin-Konzentration und einer eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m ² berechnet als MDRD in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie).....	70
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Beginn einer dauerhaften renalen Ersatztherapie ohne akute reversible Ursache in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)	70
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Tod durch Nierenerkrankung in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)	71
Abbildung 18: Subgruppenanalyse zum Endpunkt MACE (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) zum Merkmal kardiovaskuläres Risiko in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)	72
Abbildung 19: Subgruppenanalyse zum Endpunkt MACE (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) zum Merkmal Nierenfunktion eGFR (berechnet als MDRD) in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)	72
Abbildung 20: Subgruppenanalyse zum Endpunkt MACE (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) zum Merkmal Kreuzinteraktion zwischen kardiovaskulärem Risiko und Nierenfunktion eGFR (berechnet als MDRD) in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)	73
Abbildung 21: Subgruppenanalyse zum Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall zum Merkmal Nierenfunktion eGFR (berechnet als MDRD) in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)	73
Abbildung 22: Subgruppenanalyse zum Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall zum Merkmal Kreuzinteraktion zwischen kardiovaskulärem Risiko und Nierenfunktion eGFR (berechnet als MDRD) in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)	74
Abbildung 23: Subgruppenanalyse zum Endpunkt Schlaganfall zum Merkmal Nierenfunktion eGFR (berechnet als MDRD) in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)	74
Abbildung 24: Subgruppenanalyse zum Endpunkt Schlaganfall zum Merkmal Kreuzinteraktion zwischen kardiovaskulärem Risiko und Nierenfunktion eGFR (berechnet als MDRD) in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)	75
Abbildung 25: Subgruppenanalyse zum Endpunkt Abbruch wegen SUE oder MESI zum Merkmal Nierenfunktion eGFR (berechnet als MDRD) in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)	75

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DPP 4	Dipeptidylpeptidase 4
EAC	Event Adjudication Committee
EOT	End of Treatment
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP 1	Glucagon-like Peptide 1
HbA1c	Glykohämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MESI	Medical Event of Special Interest
NPH	neutrales Protamin Hagedorn
OAD	orales Antidiabetikum
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus

1 Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 08.03.2017 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Langzeitstudie LEADER zu Liraglutid im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 beauftragt. Die Ergebnisse der Studie LEADER sollen Erkenntnisse zum Stellenwert von Liraglutid im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V liefern.

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Bewertung der Langzeitstudie LEADER im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methoden

Für die Bewertung wurden der Studienbericht sowie Publikationen zur Studie LEADER beim pharmazeutischen Unternehmer (pU) Novo Nordisk Pharma GmbH angefragt. Darüber hinaus wurden im Studienbericht nicht enthaltene Subgruppenanalysen und Auswertungen zu Hypoglykämien beim pU angefordert. Zusätzlich wurden Informationen aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov und den dort genannten Publikationen und Ergebnisberichten zur Studie LEADER herangezogen.

Für die Untersuchung wurden die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen betrachtet.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der Ergebnis-sicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht.

Ergebnisse

Die beim pU angefragten Unterlagen und Auswertungen zur Studie LEADER wurden vollständig übermittelt.

Bei der Studie LEADER handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert von $\geq 7,0$ % und einem Alter von mindestens 50 Jahren. Bei Patientinnen und Patienten ab 50 Jahren musste dabei zusätzlich eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen, bei Patientinnen und Patienten ab 60 Jahren war das Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für eine kardiovaskuläre Erkrankung ausreichend. Insgesamt wurden 9340 Patientinnen und Patienten im Verhältnis

1:1 zu einer Behandlung mit Liraglutid 0,6 mg oder mit Placebo randomisiert, welche jeweils zusätzlich zu der bereits bestehenden antidiabetischen Therapie verabreicht wurde.

Das Verzerrungspotenzial wurde – mit Ausnahme des Endpunkts Gesundheitszustand – für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte der Studie LEADER als niedrig eingestuft. Trotz des überwiegend niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist die Aussagesicherheit der Studie niedrig, da im Verlauf der Studie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten die Studienvorgaben zur blutzucker- und blutdrucksenkenden Therapieeskalation nicht ausreichend umgesetzt wurden. Daher ist auch die Aussagesicherheit für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt der Studie LEADER niedrig. Die forcierte Titration von Liraglutid wurde überdies entgegen der Angaben der Fachinformation von Liraglutid durchgeführt.

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid.

Morbidität

Major Adverse Cardiovascular Event (MACE)

Für den Endpunkt MACE, zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid. Dies gilt auch für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod. Für die Komponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt sowie nicht tödlicher Schlaganfall zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt MACE sowie die Komponente Schlaganfall liegt jedoch jeweils eine Effektmodifikation vor (siehe unten).

Für die weiteren in der Studie LEADER erhobenen patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität und Morbidität lagen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Für die Endpunkte stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz und Schlaganfälle gesamt liegt jedoch jeweils eine Effektmodifikation vor (siehe unten).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie LEADER nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei der Erhebung der SUEs wurden jedoch auch Folgekomplikationen der Erkrankung (wie Herzerkrankungen) miterfasst, für die sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid

zeigte. Es liegen keine um diese Ereignisse bereinigten Daten vor. Daher ist die Gesamtrate der SUEs nur unzureichend interpretierbar. Bei Betrachtung der häufigen SUEs zeigt sich jedoch für die weiteren spezifischen SUEs (ohne Folgekomplikationen) jeweils kein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

SUE oder nicht schwerwiegendes MESI

Für den Endpunkt SUE oder nicht schwerwiegendes Medical Event of Special Interest (MESI) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Liraglutid für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts insgesamt sowie für die Einzelereignisse Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen.

Abbruch wegen SUE oder nicht schwerwiegendem MESI

Für den Endpunkt Abbruch wegen SUE oder nicht schwerwiegendes MESI zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Vergleichsbehandlung. Patientinnen und Patienten im Liraglutidarm brachen die Behandlung häufiger aufgrund eines SUE oder nicht schwerwiegenden MESI ab. Dies gilt auch für den Abbruch wegen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bzw. wegen Übelkeit. Für diesen Endpunkt liegt zudem eine Effektmodifikation vor (siehe unten).

Hypoglykämien

Hypoglykämien konnten über den gesamten Verlauf der Studie gemeldet werden.

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert < 56 mg/dl zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid.

Für die Endpunkte symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert ≤ 70 mg/dl und schwere Hypoglykämien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Pankreatitis

Für den Endpunkt Pankreatitis zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Subgruppenauswertungen in der Studie LEADER zur Nierenfunktion und zum kardiovaskulären Risiko

Effektmodifikationen für patientenrelevante Endpunkte lagen für die beiden Faktoren Nierenfunktion der Patientinnen und Patienten (eGFR berechnet als MDRD) und kardiovaskuläres Risiko vor.

Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m²

Für die Patientengruppe mit einer eGFR < 60 (berechnet als MDRD) und einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung zeigte sich für den Endpunkt MACE, die Einzelkomponente

nicht tödlicher Schlaganfall sowie den Endpunkt alle Schlaganfälle jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid.

Für die Patientenpopulation mit gleicher Nierenfunktionseinschränkung ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (d. h. für solche Patientinnen und Patienten, bei denen nur Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen), zeigte sich ein konsistentes Ergebnis bei allerdings unpräzisen Ergebnissen aufgrund der geringen Patientenzahl (44 bzw. 42 Patientinnen und Patienten in der Liraglutid- bzw. Vergleichsgruppe). Es wird daher in der vorliegenden Bewertung für die Patientenpopulation mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ($eGFR < 60$) unabhängig vom Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung eine gemeinsame Aussage getroffen.

Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m²

Für die Patientengruppe mit einer $eGFR \geq 60$ (berechnet als MDRD) zeigte sich für den Endpunkt Abbruch wegen SUE oder nicht schwerwiegendem MESI ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Liraglutid – unabhängig vom Bestehen einer kardiovaskulären Erkrankung bzw. vom Vorliegen von Risikofaktoren solcher Erkrankungen.

Für die Endpunkte MACE, nicht tödlicher Schlaganfall sowie alle Schlaganfälle zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Patientengruppe mit einer $eGFR \geq 60$.

Effektmodifikation für den Endpunkt stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigte sich – unabhängig von der Nierenfunktion – ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid für die Patientengruppe mit einer kardiovaskulären Erkrankung.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Patientengruppe mit einer $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²

Die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit dem Stadium 3 einer Nierenfunktionsstörung oder höher ($eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²) sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Positive und negative Effekte von Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + antidiabetische Standardtherapie in der Studie LEADER für die Patientengruppe mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (berechnet nach MDRD)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität 	
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▪ MACE^a ▪ nicht tödlicher Schlaganfall ▪ alle Schlaganfälle ▪ stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz^b 	
Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl) 	Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE oder nicht schwerwiegendes MESI <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen)
<p>a: kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall</p> <p>b: gilt nur für die Patientengruppe mit einer kardiovaskulären Erkrankung</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MESI: Medical Event of Special Interest; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>	

Insgesamt überwiegen bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² in der Studie LEADER die Vorteile von Liraglutid die Nachteile deutlich.

Patientengruppe mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²

Die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung im Stadium 1 oder 2 oder ohne Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Positive und negative Effekte von Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + antidiabetische Standardtherapie in der Studie LEADER für die Patientengruppe mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² (berechnet nach MDRD)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität 	
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▪ stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz^a 	
Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl) 	Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE oder nicht schwerwiegendes MESI <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen) ▪ Abbruch wegen SUE oder nicht schwerwiegendem MESI
<p>a: gilt nur für die Patientengruppe mit einer kardiovaskulären Erkrankung eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MESI: Medical Event of Special Interest; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>	

Insgesamt überwiegen auch bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² in der Studie LEADER die Vorteile von Liraglutid die Nachteile.

Limitationen der Studie LEADER

In der Gesamtschau ist für die Studie LEADER nicht erkennbar, dass die Vorgaben im Studienprotokoll zur Blutzucker- und Blutdrucksenkung ausreichend berücksichtigt wurden und die Therapie im Studienverlauf sachgerecht eskaliert wurde. Da sich die Therapieeskalation an regionalen Standards orientieren sollte, ist dies potenziell durch regionale Unterschiede in der Art und Qualität der Versorgung bedingt. Es war unter anderem nicht gewährleistet, dass eine Insulintherapie mit einem strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogramm unterstützt wurde, wie dies im Disease-Management-Programm für Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland vorgesehen ist. Zwar zeigt das Merkmal Region für den primären Endpunkt der LEADER-Studie keine Effektmodifikation. Jedoch sind die in der Studie LEADER gebildeten Regionen aufgrund der unterschiedlichen Versorgungsstandards in den einzelnen Ländern nicht geeignet einen Unterschied aufzudecken. So geht aus der Publikation Franek 2016 zur Studie LEADER beispielsweise hervor, dass sich innerhalb der Region Europa die Therapie zwischen west- und osteuropäischen Staaten wesentlich unterscheidet.

Da in der Interventionsgruppe Liraglutid forciert titriert wurde, war dabei trotz identischer Vorgaben zur HbA1c-Zielwert-Erreichung und zur Optimierung der Standardtherapie für beide Behandlungsgruppen die HbA1c-Wertsenkung in der Vergleichsgruppe zu jedem Zeitpunkt der Studie deutlich geringer ausgeprägt als in der Liraglutidgruppe. Die forcierte Titration von Liraglutid wurde überdies entgegen der Angaben der Fachinformation von

Liraglutid durchgeführt. Auch die Senkung des systolischen Blutdrucks war in der Interventionsgruppe durchweg stärker als in der Kontrollgruppe. Insgesamt ist unklar, ob die in der Studie beobachteten Effekte zu den kardiovaskulären Endpunkten auf Liraglutid zurückzuführen sind oder auf die unterschiedliche Behandlungsqualität in den Behandlungsgruppen. Demgegenüber ist die Hypoglykämierate in der Interventionsgruppe trotz forcierter Titration von Liraglutid und insgesamt stärkerer Blutzuckersenkung geringer als in der Kontrollgruppe, sodass für diesen Endpunkt von einem substanzspezifischen Effekt von Liraglutid ausgegangen werden kann.

Fazit

Ergebnisse der Studie LEADER zu patientenrelevanten Endpunkten

Die positiven und negativen Effekte von Liraglutid zusätzlich zu einer antidiabetischen Standardtherapie, die sich aus der Studie LEADER ergeben, unterscheiden sich je nach Ausprägung einer Nierenfunktionsstörung zu Studienbeginn.

Bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² überwiegen in der Studie LEADER die Vorteile von Liraglutid in Bezug auf Mortalität, kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität, stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz (für letzteren Endpunkt nur bei Patientinnen und Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung) und symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl) die Nachteile hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse des Gastrointestinaltrakts deutlich.

Auch bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² überwiegen in der Studie LEADER die Vorteile von Liraglutid in Bezug auf Mortalität, stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz (für letzteren Endpunkt nur bei Patientinnen und Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung) und symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl) die Nachteile hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse des Gastrointestinaltrakts sowie Abbrüchen wegen SUEs oder nicht schwerwiegenden MESIs.

Konsequenzen der Limitationen der Studie LEADER für die Interpretation der Ergebnisse

Die beobachteten Vorteile von Liraglutid müssen vor dem Hintergrund der erheblichen Limitationen der Studie LEADER gesehen werden.

Es ist nicht erkennbar, dass die Vorgaben im Studienprotokoll zur Blutzucker- und Blutdrucksenkung ausreichend berücksichtigt wurden und die Therapie im Studienverlauf sachgerecht eskaliert wurde. Trotz identischer Vorgaben zur HbA1c-Zielwert-Erreichung und zur Optimierung der Standardtherapie für beide Behandlungsgruppen war die HbA1c-Wertsenkung in der Vergleichsgruppe zu jedem Zeitpunkt der Studie deutlich geringer ausgeprägt als in der Liraglutidgruppe. Auch die Senkung des systolischen Blutdrucks war in der Interventionsgruppe durchweg stärker als in der Kontrollgruppe.

Insgesamt ist unklar, ob die in der Studie beobachteten Effekte zu den kardiovaskulären Endpunkten auf Liraglutid zurückzuführen sind oder auf die unterschiedliche

Behandlungsqualität in den Behandlungsgruppen. Demgegenüber ist die Hypoglykämierate in der Interventionsgruppe trotz forcierter Titration von Liraglutid und insgesamt stärkerer Blutzuckersenkung geringer als in der Kontrollgruppe, sodass für diesen Endpunkt von einem substanzspezifischen Effekt von Liraglutid ausgegangen werden kann.

2 Hintergrund

Beauftragung durch den G-BA

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, einen Rapid Report zur Bewertung der Langzeitstudie LEADER im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 zu erstellen. Der in dieser Studie untersuchte Wirkstoff Liraglutid war bereits vor dem 01.01.2011 in Deutschland im Verkehr und unterliegt somit nicht der Dossierpflicht nach § 35a SGB V [1]. Es besteht jedoch die Möglichkeit, Liraglutid als zweckmäßige Vergleichstherapie nach dem 5. Kapitel § 6 Verfahrensordnung (VerfO) [2] zu bestimmen. Da Langzeitstudien mit patientenrelevanten Endpunkten in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 vom G-BA ein besonderer Stellenwert in der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln eingeräumt wird, ist die Bewertung der Studie LEADER für die Einschätzung der therapeutischen Relevanz von Liraglutid erforderlich. Die Ergebnisse der Studie LEADER sollen Erkenntnisse zum Stellenwert von Liraglutid im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V liefern.

Langzeitstudie LEADER

Die Langzeitstudie LEADER ist eine mehrjährige RCT, in die Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulären Risiko eingeschlossen wurden [3]. In der Studie wurde Liraglutid mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen Standardtherapie, verglichen. Das Ziel der Studie war es, die Effekte einer langfristigen Gabe von Liraglutid insbesondere auf kardiovaskuläre Endpunkte sowie auf andere klinisch relevante Endpunkte zu untersuchen.

3 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Bewertung der Langzeitstudie LEADER im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

4 Projektverlauf

Der G-BA hat am 08.03.2017 das IQWiG mit der Bewertung der Langzeitstudie LEADER zu Liraglutid im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurde ein externer Sachverständiger eingebunden. Diese Einbindung sah die schriftliche Beantwortung spezifischer Fragen im Projektverlauf sowie die Durchführung eines externen Reviews des Rapid Reports vor.

Auf Basis der Projektskizze wurde der vorliegende Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

5 Methoden

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - kardiovaskuläre Mortalität
 - zerebrovaskuläre Mortalität
 - gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Mortalität
- Morbidität
 - kardiovaskuläre Morbidität
 - zerebrovaskuläre Morbidität
 - gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Morbidität
 - periphere Neuropathien
 - Erblindung sowie deren Vorstufen inklusive Retinopathien
 - Amputationen (Minor- und Majoramputationen)
 - Diabetes- und Hyperglykämie-bedingte Symptome
 - Nierenfunktionsstörungen (inklusive terminale Niereninsuffizienzen mit Dialysenotwendigkeit)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - symptomatische Hypoglykämien
 - schwere Hypoglykämien
 - Pankreatitis

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche patientenrelevante Endpunkte ergeben, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Weitere Endpunkte wie beispielsweise der HbA1c-Wert, der Nüchtern-Plasmaglukosewert und der Blutdruck konnten zur Interpretation der patientenrelevanten Endpunkte herangezogen werden.

5.1 Informationsbeschaffung

Es erfolgte keine systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten, da es sich bei dem vom G-BA benannten Auftrag ausschließlich um die Bewertung der Studie LEADER im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 handelt. Die Bewertung erfolgte auf Basis des vollständigen Studienberichts sowie der vom Hersteller benannten Publikationen. Hersteller ist der pharmazeutische Unternehmer (pU) Novo Nordisk Pharma GmbH. Zusätzlich wurden Studienregistereinträge und die dort genannten Publikationen und Ergebnisberichte zur Studie LEADER gesichtet.

5.1.1 Dokumente von Herstellerfirmen

Der pU wurde darum gebeten, die Informationen zur Studie LEADER zu übermitteln. Dieser Prozess folgt dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. Da es sich bei dem Auftrag des G-BA ausschließlich um die Bewertung der Studie LEADER handelt, wurde eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Präparat nicht angefragt. Das IQWiG forderte jedoch dem Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials (CONSORT)-Statement entsprechende Detailinformationen zu der relevanten Studie LEADER beim pU an (vollständiger Studienbericht und Publikationen zur Studie).

Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der für die vorliegende Bewertung notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in den Rapid Report einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurde das Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [4].

Bei folgendem pU wurde angefragt:

- Novo Nordisk Pharma GmbH

5.1.2 Dokumente aus Studienregistern

Zur Identifizierung der Studienregistereinträge und potenziell vorliegender Ergebnisberichte sowie von Publikationen zur Studie LEADER wurde das folgende Studienregister gesichtet:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov

5.2 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der Studie LEADER hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Dokumente und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Bewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wurde für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

Datenextraktion

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu der Studie LEADER in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für die Studie LEADER bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin / des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für die Studie LEADER wurde anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. 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.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als niedrig oder hoch eingestuft. Falls diese Einstufung als hoch erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als hoch bewertet. Ansonsten fanden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

5.3 Informationsanalyse

Die Informationen wurden einer Informationsanalyse unterzogen. Die Beschreibung und Bewertung der Studie LEADER erfolgte analog zur Darstellung der Endpunktstudien im

Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 in den Nutzenbewertungen A16-12, A16-42 und A16-44 (jeweils in Anhang A der Nutzenbewertungen dargestellt [5-7]).

5.3.1 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Es bestand das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitätsbeziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren wurden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgten eigene Analysen bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Region / Ethnie
- Vorbehandlung

Sofern sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergaben, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Dies erfolgte für die beiden Effektmodifikatoren kardiovaskuläres Risiko und Nierenfunktion der Patientinnen und Patienten (siehe Abschnitt 6.1).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise konnten beobachtete Effekte auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden.

Voraussetzung für die Feststellung einer Effektmodifikation ist ein statistisch signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$). Zudem wurden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorlag.

6 Ergebnisse der Studie LEADER

6.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung

Dokumente von Herstellerfirmen

Zur Bewertung der Studie LEADER im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 wurden beim pU der vollständige Studienbericht [8] sowie die vom pU benannten Publikationen [3,9-15] angefragt und von diesem übermittelt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des pU Novo Nordisk Pharma GmbH zur Studie LEADER

Studie	Verfügbare Dokumente
LEADER	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vollständiger Studienbericht [8] ▪ Publikationen zur Studie <ul style="list-style-type: none"> ▫ Marso 2013 [9] ▫ Marso 2016 [3] ▫ Daniels 2015 [10] ▫ Steinberg 2014 [11] ▫ Petrie 2016 [12] ▫ Masmiquel 2016 [13] ▫ Satman 2016 [14] ▫ Franek 2016 [15] ▫ Rutten 2016 [16] ▪ nachgeforderte – im Studienbericht nicht enthaltene – Auswertungen zu Hypoglykämien sowie zu Subgruppenanalysen von verschiedenen Endpunkten [17]; weitere Erläuterung siehe Text

Nachgeforderte Auswertungen zu Hypoglykämien

In der Studie LEADER ist der Endpunkt nicht schwere hypoglykämische Episoden definiert als: „episodes with a plasma glucose < 3,1 mmol/l (56 mg/dl) with or without symptoms of hypoglycaemia“. In diesen Endpunkt gehen somit sowohl symptomatische als auch nicht symptomatische Hypoglykämien ein. Bei dem pU wurden daher Ergebnisse zu ausschließlich symptomatischen Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l (56 mg/dl) angefragt und erhalten [17].

Der Endpunkt schwere Hypoglykämien ist in der Studie LEADER definiert als „an episode requiring assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon, or other resuscitative actions“. Diese Operationalisierung grenzt nicht ausreichend sicher schwere von nicht schweren Hypoglykämien ab. Bei dem pU wurde daher eine Auswertung angefragt und erhalten, in der nur Ereignisse berücksichtigt werden, bei denen eine intravenöse Glukose- oder eine Glukagongabe erforderlich war.

Nachgeforderte Auswertungen zu Subgruppenanalysen für die Effektmodifikatoren kardiovaskuläres Risiko und Nierenfunktion

Für den Endpunkt MACE (Major Adverse Cardiovascular Event) zeigte sich für die beiden Effektmodifikatoren kardiovaskuläres Risiko und Nierenfunktion der Patientinnen und Patienten (eGFR berechnet als MDRD) eine Effektmodifikation (p-Wert für Interaktion jeweils $< 0,05$). Beide Merkmale stellen potenziell relevante Effektmodifikatoren dar, da sie das Ausmaß bereits aufgetretener Folgekomplikationen bzw. vaskulärer Begleiterkrankungen beschreiben. Bei dem pU wurden daher die Subgruppenanalysen dieser beiden Effektmodifikatoren für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte der Studie LEADER angefragt. Zusätzlich wurde – sowohl für den primären Endpunkt MACE als auch für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte – die Interaktion 2. Ordnung der beiden Effektmodifikatoren angefragt.

Insgesamt wurden somit folgende Subgruppenauswertungen für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie LEADER angefragt und erhalten:

- kardiovaskuläre Erkrankung / Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung
- eGFR-MDRD < 60 / eGFR-MDRD ≥ 60
- Interaktion 2. Ordnung: kardiovaskuläre Erkrankung und eGFR-MDRD < 60 / Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung und eGFR-MDRD < 60 / kardiovaskuläre Erkrankung und eGFR-MDRD ≥ 60 / Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung und eGFR-MDRD ≥ 60

Dokumente aus Studienregistern

Im Studienregister ClinicalTrials.gov wurden zusätzlich folgende Dokumente zur Studie LEADER identifiziert:

- Studienregistereintrag [18] inklusive Ergebnisbericht [19]
- Publikation: Steinberg 2017 [20]

6.2 Beschreibung der Studie

Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studie LEADER.

Tabelle 4: Charakterisierung der Studie – LEADER

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
LEADER	RCT, doppelblind, parallel	therapienaive oder vorbehandelte ^b Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,0$ % und <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 50 Jahre: mit mind. 1 kardiovaskulären Erkrankung^c oder ▪ ≥ 60 Jahre: mit mind. 1 Risikofaktor^d für kardiovaskuläre Erkrankungen 	jeweils zusätzlich zur sonstigen antidiabetischen und kardiovaskulären Standardtherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Liraglutid (N = 4668) ▪ Placebo (N = 4672) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 2 Wochen ▪ Run-in-Phase (Placebogabe): 2–3 Wochen ▪ geplantes Behandlungsende: nach mind. 42-monatiger Behandlungsphase aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und mind. 611 Ereignissen des primären kombinierten Endpunkts ▪ Behandlung^e: maximal 60 Monate ▪ Nachbeobachtung: nach Behandlungsphase: 30 Tage (UE, Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse) 	410 Zentren in 32 Ländern aus Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika und Südafrika 08/2010–12/2015	primär: kombinierter Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall sekundär: Mortalität, Morbidität, Gesundheitszustand, Hypoglykämien, UE
<p>a: Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten.</p> <p>b: Nicht eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung (aktuell oder innerhalb der vorhergehenden 3 Monate) mit GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren oder Pramlintid sowie Patientinnen und Patienten mit einer Langzeitbehandlung mit Insulin (außer Mischinsulin, humanem NPH-Insulin oder lang wirksamen Insulinanaloga).</p> <p>c: 1) vorangegangener Herzinfarkt, 2) Schlaganfall oder TIA, 3) Revaskularisation, 4) chronisches Herzversagen (NYHA-Klasse II–III), 5) > 50 % Stenose, 6) vorangegangene symptomatische koronare Herzerkrankung oder instabile Angina, 7) asymptomatische kardiale Ischämie oder 8) chronisches Nierenversagen</p> <p>d: 1) Mikroalbuminurie oder Proteinurie, 2) Bluthochdruck und linksventrikuläre Hypertrophie, 3) linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion oder 4) Knöchel-Arm-Index $< 0,9$</p> <p>e: Nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfers konnte die Dosierung der Studienmedikation angepasst und die Behandlung pausiert werden.</p> <p>DPP 4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP 1: Glucagon-like Peptide 1; HbA1c: Glykohämoglobin; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NPH: neutrales Protamin Hagedorn; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention – LEADER

Studie	Intervention	Vergleich
LEADER	Liraglutid 1-mal/Tag, subkutan, zur gleichen Tageszeit (unabhängig von den Mahlzeiten) + antidiabetische Standardbehandlung	Placebo, 1-mal/Tag, subkutan, zur gleichen Tageszeit (unabhängig von den Mahlzeiten) + antidiabetische Standardbehandlung
<p>Dosierungsschema:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosierung <ul style="list-style-type: none"> ▫ Startdosis: 0,6 mg ▪ Dosisescalation innerhalb von 3 Wochen nach Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 2: 1,2 mg ▫ Woche 3: 1,8 mg <p>Die Eskalationsphase konnte abhängig von der Verträglichkeit verlängert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anpassung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Verringerung auf 0,6 oder 1,2 mg nach Ermessen der Studiendurchführerin oder des Studiendurchführers <p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutzuckersenkende Medikamente (orale Antidiabetika und / oder Insulin) waren erlaubt^a. ▪ Bei einer Vorbehandlung mit Mischinsulin wurde empfohlen die Insulindosis abhängig vom HbA1c-Wert anzupassen^b. <p>Standardtherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kardiovaskuläre Therapie (insbesondere Antihypertensiva und Lipidsenker) nach regionalen Standards ▪ blutzuckersenkende Therapie (orale Antidiabetika und Insulin) nach regionalen Standards; Dosisanpassungen der antidiabetischen Begleittherapie waren erlaubt^c <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei HbA1c-Wert > 7 %: wiederholte Messung nach 3 Monaten, falls nach wie vor HbA1c-Wert > 7 %: Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie ▫ bei HbA1c-Wert < 7,0 %: patientenindividuelle Dosisanpassung <p>Nicht erlaubte Antidiabetika:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren oder Pramlintid 		
<p>a: mit der Ausnahme einer Vorbehandlung (innerhalb der vorhergehenden 3 Monate) mit GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren oder Pramlintid sowie einer Langzeitvorbehandlung mit Insulin (außer Mischinsulin, humanem NPH-Insulin oder lang wirksamen Insulinanaloga)</p> <p>b: HbA1c > 8,0 %: Reduzierung der täglichen Insulindosis; HbA1c ≤ 8,0 %: Reduzierung der täglichen Insulindosis um mindestens 20 %</p> <p>c: sofern die Zielwerte zur Blutzuckerkontrolle mit der maximal tolerierbaren Dosis der Studienmedikation nicht erreicht wurden</p> <p>DPP 4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP 1: Glucagon-like Peptide 1; HbA1c: Glykohämoglobin; NPH: neutrales Protamin Hagedorn</p>		

Studiendesign der Studie LEADER

Bei der Studie LEADER handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. Die Studie wurde multizentrisch in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika und Südafrika durchgeführt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert von $\geq 7,0$ % und einem Alter von mindestens 50 Jahren. Bei Patientinnen und Patienten ab 50 Jahren musste dabei zusätzlich eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen,

bei Patientinnen und Patienten ab 60 Jahren war das Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für eine kardiovaskuläre Erkrankung ausreichend.

Darüber hinaus war der Einschluss einer ausreichenden Anzahl von Patientinnen und Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz (eGFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m² oder eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) vorgesehen, um den Effekt von Liraglutid in dieser Teilpopulation zu untersuchen. Nach Einschluss von 220 Patientinnen und Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollten keine weiteren Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² in die Studie aufgenommen werden.

Vorbehandlung und Intervention in der Studie LEADER

Die Patientinnen und Patienten konnten therapienaiv oder vorbehandelt sein, wobei jedoch Patientinnen und Patienten von der Studie ausgeschlossen wurden, die aktuell oder innerhalb der vorhergehenden 3 Monate eine Vorbehandlung mit GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren oder Pramlintid sowie eine Langzeitvorbehandlung mit Insulin (außer Mischinsulin, humanem NPH-Insulin oder lang wirksamen Insulinanaloga) erhielten.

Insgesamt wurden 9340 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Liraglutid 0,6 mg oder mit Placebo randomisiert, welche jeweils zusätzlich zu der bereits bestehenden antidiabetischen Therapie verabreicht wurde. Innerhalb der ersten 3 Wochen nach der Randomisierung sollte die Liraglutid- bzw. Placebodosis eskaliert werden, um Liraglutid-induzierte gastrointestinale Nebenwirkungen zu mildern. Hierzu war vorgesehen, die Startdosis ab der Woche 2 auf 1,2 mg und ab der Woche 3 auf 1,8 mg zu erhöhen. Bei Auftreten von Unverträglichkeiten gegenüber der Studienmedikation konnte die Dosis-eskalationsphase verlängert werden. Nach Ermessen der Studiendurchführerin oder des Studiendurchführers war auch eine Verringerung der Dosierung (auf 1,2 oder 0,6 mg/Tag) möglich. Die Patientinnen und Patienten konnten die Einnahme der Studienmedikation für einen nicht vorab definierten Zeitraum unterbrechen. Circa 45 % der Patientinnen und Patienten unterbrachen die Einnahme der Studienmedikation innerhalb des Studienverlaufs. Die Dauer der Therapieunterbrechungen zwischen den Behandlungsgruppen war ausgeglichen.

Antidiabetische und kardiovaskuläre Standardtherapie in der Studie LEADER

Die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme sollten zusätzlich zu Liraglutid bzw. Placebo eine antidiabetische und kardiovaskuläre Standardtherapie entsprechend den bestverfügbaren regionalen Empfehlungen erhalten. In der Studie waren dabei globale Empfehlungen für eine Standardversorgung vorgegeben (siehe Anhang A).

Die Empfehlungen sahen eine individuelle Zielwertvorgabe für den HbA1c-Wert von < 7 % vor. Sollte der HbA1c-Wert in den Folgemessungen jeweils über 7 % liegen, sollten zusätzliche blutzuckersenkende Medikamente (insbesondere Metformin) nach regionalen Standards eingesetzt werden. Insulin konnte ebenfalls nach regionalen Standards verabreicht werden. Es durften zusätzliche antidiabetische Medikationen in beiden Behandlungsarmen

verabreicht werden, sofern die individuelle glykämische Zielwertvorgabe unter der Gabe der maximal tolerierbaren Studienmedikation (Liraglutid bzw. Placebo) nicht erreicht wurde.

Bei Auftreten von Hypoglykämien sollte zunächst die Dosis der zusätzlichen antidiabetischen Standardmedikationen, die potenziell mit dem Auftreten von Hypoglykämien assoziiert sind (z. B. Sulfonylharnstoffe, Glinide und Insulin), angepasst werden, bevor die Dosis von Liraglutid reduziert werden sollte. Während der randomisierten Behandlungsphase sollten außerdem Diät und Lebensstil der Patientinnen und Patienten überprüft und gegebenenfalls verbessert werden.

Die individuelle Blutdruck-Zielwertvorgabe lag gemäß den Empfehlungen des Expertenpanels bei einem systolischen Blutdruck < 130 mmHg und einem diastolischen Blutdruck < 80 mmHg (Anhang A). Gemäß den Studienunterlagen sollten im Verlauf der Studie LEADER kardiovaskuläre Therapien, insbesondere Antihypertensiva und Lipidsenker, nach regionalen Standards eingesetzt werden.

Endpunkte in der Studie LEADER

Der primäre Endpunkt der Studie war ein kombinierter Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall. Das erste Eintreten eines dieser Ereignisse wurde als Ereignis für den kombinierten Endpunkt gewertet.

Primäres Ziel der Studie LEADER war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Liraglutid gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen Standardversorgung hinsichtlich des primären kombinierten Endpunkts. Bei Erreichen der Nichtunterlegenheit sollte zudem die Überlegenheit von Liraglutid für diesen Endpunkt gezeigt werden.

Studien- und Beobachtungsdauer

Die Studiendauer war sowohl ereignis- als auch zeitgesteuert geplant: Das Studienende war für den Zeitpunkt vorgesehen, wenn mindestens 611 Patientinnen und Patienten den primären kombinierten Endpunkt erreicht hatten sowie alle Patientinnen und Patienten über mindestens 42 Monate behandelt worden waren (plus 30 Tage Follow-up). Die Studie beinhaltete eine 18-monatige Rekrutierungsphase, sodass eine maximale Behandlungsdauer von 60 Monaten (5 Jahren) erreicht wurde. Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt etwa 36 Monate (3 Jahre) die Studienmedikation erhielten; darin sind allerdings die Zeiten, in denen die Behandlung mit der Studienmedikation unterbrochen wurde, nicht einbezogen.

Charakteristika der Studienpopulation

Tabelle 6 zeigt die Charakteristika der in die Studie LEADER eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – LEADER

Studie Charakteristika Kategorie	Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie	Placebo + antidiabetische Standardtherapie
LEADER	N ^a = 4668	N ^a = 4672
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (7)	64 (7)
Geschlecht [w / m], %	35 / 65	36 / 64
Ethnie, n (%)		
weiß	3616 (77,5)	3622 (77,5)
schwarz / afroamerikanisch	370 (7,9)	407 (8,7)
asiatisch	471 (10,1)	465 (10,0)
andere ^b	211 (4,5)	178 (3,8)
Region, n (%)		
Europa	1639 (35,1)	1657 (35,5)
Nordamerika	1401 (30,0)	1446 (31,0)
Asien	360 (7,7)	351 (7,5)
andere ^c	1268 (27,2)	1218 (26,1)
BMI ^d [kg/m ²], MW (SD)	32,5 (6,3)	32,5 (6,3)
Körpergewicht ^d [kg], MW (SD)	91,9 (21,2)	91,6 (20,8)
systolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)	135,9 (17,8)	135,9 (17,7)
diastolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)	77,2 (10,3)	77,0 (10,1)
Diabetesdauer ^d [Jahre], MW (SD)	12,8 (8,0)	12,9 (8,1)
Diabetesdauer [Jahre], n (%) ^{d, e}		
≤ 11 Jahre	2216 (47,6)	2213 (47,4)
> 11 Jahre	2441 (52,4)	2451 (52,6)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%], MW (SD)	8,7 (1,6)	8,7 (1,5)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%], n (%) ^e		
≤ 8,3	2340 (50,1)	2428 (52,0)
> 8,3	2328 (49,9)	2244 (48,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – LEADER (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie	Placebo + antidiabetische Standardtherapie
Nierenfunktion eGFR ^f [ml/min/1,73 m ²], MW (SD)	80,2 (27,5)	80,6 (27,2)
Nierenfunktion eGFR ^f [ml/min/1,73m ²], n (%)		
< 30	117 (2,5)	107 (2,3)
≥ 30 bis < 60	999 (21,4)	935 (20,0)
≥ 60 bis < 90	1932 (41,4)	1975 (42,3)
≥ 90	1620 (34,7)	1655 (35,4)
kardiovaskuläres Risiko, n (%)		
kardiovaskuläre Erkrankung; ≥ 50 Jahre	3831 (82,1)	3767 (80,6)
Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung; ≥ 60 Jahre	837 (17,9)	905 (19,4)
Therapieabbruch ^g , n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	139 (3,0)	159 (3,4)
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: Eigene Berechnung: Die Gruppe setzt sich zusammen aus Ureinwohnern Hawaiis / des Pazifiks, Ureinwohnern Amerikas / Alaskas oder anderen.</p> <p>c: Die Gruppe setzt sich zusammen aus den Ländern Brasilien, Mexiko, Australien, Südafrika, Türkei, Russland und Vereinigte Arabische Emirate.</p> <p>d: Es wurden nur Patientinnen und Patienten erfasst, von denen zu Studienbeginn BMI-Werte [Liraglutid (N = 4663), Placebo (N = 4668)], Werte zum Körpergewicht [Liraglutid (N = 4667), Placebo (N = 4671)] und Werte zur Diabetesdauer [Liraglutid (N = 4657), Placebo (N = 4664)] vorlagen.</p> <p>e: eigene Berechnung</p> <p>f: berechnet nach MDRD</p> <p>g: Nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfztes konnte die Dosierung der Studienmedikation angepasst und die Behandlung pausiert werden. Es liegen keine Auswertungen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten vor, die die Therapie im Studienverlauf vollständig beendet haben.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykohämoglobin; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Mit einem Anteil von ca. 65 % waren die Patientinnen und Patienten überwiegend männlich. Etwa ein Drittel aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist der Region Europa zuzuordnen. Bei ca. 50 % der Patientinnen und Patienten war der Diabetes mellitus Typ 2 bereits seit mehr als 11 Jahren bekannt. Der HbA1c-Wert der Patientinnen und Patienten lag zu Studienbeginn im Mittel bei 8,7 %.

Etwa 80 % der Patientinnen und Patienten litten zu Studienbeginn bereits an einer kardiovaskulären Erkrankung, bei den übrigen ca. 20 % bestand mindestens 1 Risikofaktor

hierfür. Der systolische Blutdruck der Patientinnen und Patienten lag bei der Randomisierung im Mittel bei 136 mmHg, der diastolische Blutdruck bei 77 mmHg.

Etwa ein Viertel der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wies eine moderate oder schwere Nierenfunktionsstörung (ca. 21 % bzw. ca. 2,5 %) auf; entsprechend hatten etwa drei Viertel der Patientinnen und Patienten keine oder eine milde Nierenfunktionsstörung.

Der Anteil der Studienabbrecherinnen und -abbrecher war mit ca. 3 % in beiden Behandlungsgruppen insgesamt niedrig.

Antidiabetische und kardiovaskuläre Therapie zu Studienbeginn

Tabelle 7 und Tabelle 8 beinhalten Informationen zu den bereits zu Studienbeginn bestehenden antidiabetischen bzw. kardiovaskulären Behandlungen der in die Studie LEADER eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Tabelle 7: Antidiabetische Therapie zu Studienbeginn – LEADER

Studie	Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%)	Placebo + antidiabetische Standardtherapie Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%)
LEADER	N = 4668	N = 4672
nur orale Antidiabetika	2436 (52,2)	2375 (50,8)
nur Insulin	361 (7,7)	377 (8,1)
Insulin + orale Antidiabetika	1677 (35,9)	1754 (37,5)
keine antidiabetische Therapie	194 (4,2)	166 (3,6)
Antidiabetika ^a (ohne Insulin)	4113 (88,1)	4129 (88,4)
Metformin	3540 (75,8)	3604 (77,1)
Sulfonylharnstoff	2370 (50,8)	2363 (50,6)
Alpha-Glukosidasehemmer	139 (3,0)	123 (2,6)
Thiazolidindione	296 (6,3)	279 (6,0)
DPP-4-Inhibitoren	4 (< 0,1)	2 (< 0,1)
GLP-1-Rezeptoragonisten	0 (0,0)	2 (< 0,1)
SGLT-2-Inhibitoren	0 (0,0)	0 (0,0)
Glinide	178 (3,8)	172 (3,7)
andere	0 (0,0)	1 (< 0,1)
Insulin ^a	2038 (43,7)	2131 (45,6)
Mischinsulin	445 (9,5)	463 (9,9)
kurz wirksames Insulin	42 (0,9)	26 (0,6)
intermediär wirksames Insulin	547 (11,7)	600 (12,8)
lang wirksames Insulin	1041 (22,3)	1077 (23,1)
andere	23 (0,5)	14 (0,3)
a: Es konnte sich um mehrere antidiabetische Therapien in Kombination handeln. DPP 4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP 1: Glucagon-like Peptide 1; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SGLT 2: Natrium-Dependent Glucose Transporter 2		

Tabelle 8: Kardiovaskuläre Therapie zu Studienbeginn – LEADER

Studie	Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%) ^a	Placebo + antidiabetische Standardtherapie Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%) ^a
LEADER	N = 4668	N = 4672
antihypertensive Therapie	4329 (92,7)	4303 (92,1)
Diuretika	1953 (41,8)	1953 (41,8)
lipidsenkende Medikamente	3564 (76,3)	3515 (75,2)
Thrombozytenaggregationshemmer	3205 (68,7)	3121 (66,8)
antithrombotische Medikamente	314 (6,7)	327 (7,0)
a: Es konnte sich um mehrere kardiovaskuläre Therapien in Kombination handeln. n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten		

Fast alle Patientinnen und Patienten der Studie LEADER waren mit Antidiabetika vorbehandelt. Die Hälfte der Patientinnen und Patienten erhielt dabei ausschließlich orale Antidiabetika und lediglich ca. 8 % der Patientinnen und Patienten ausschließlich Insulin. Etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten war mit einer Kombination aus oralen Antidiabetika und Insulin vorbehandelt.

Die häufigsten antidiabetischen Medikationen waren Metformin (ca. 75 %), Sulfonylharnstoffe (ca. 50 %) und Insulin (ca. 45 %). Patientinnen und Patienten, die innerhalb der vorhergehenden 3 Monate mit DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Mimetika vorbehandelt waren, sollten gemäß den Einschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen werden; diese sind daher mit nicht mehr als 0,1 % in der Studie vertreten.

Die häufigsten kardiovaskulären Arzneimittel waren Antihypertensiva (ca. 90 %), lipidsenkende Therapien (ca. 75 %) und Thrombozytenaggregationshemmer (ca. 70 %).

Weder für die Antidiabetika noch für die kardiovaskulären Arzneimittel zeigten sich auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

6.3 Ergebnisse

6.3.1 Endpunkte, Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie LEADER.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – LEADER

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
LEADER	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für die Studie als niedrig einzustufen.

Tabelle 10 zeigt, für welche patientenrelevanten Endpunkte in der Studie LEADER Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – LEADER

Studie	Endpunkte																			
	Gesamtmortalität	MACE (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall)	Kardiovaskulärer Tod	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	Nicht tödlicher Schlaganfall	Akuter Myokardinfarkt	Alle Schlaganfälle	Transitorische ischämische Attacke (TIA)	Stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz	Diabetesbedingte Symptome ^a	Nierenfunktionsstörungen ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Symptomatische Hypoglykämien	Schwere Hypoglykämien	Pankreatitis	Erkrankung des Gastrointestinaltrakts ^d	
LEADER	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
<p>a: zusammengefasste Benennung der Einzelendpunkte diabetische Retinopathie, diabetesbedingte Erblindung sowie diabetischer Fuß</p> <p>b: zusammengefasste Benennung der Einzelendpunkte andauernde Verdopplung der Serumkreatinin-Konzentration und einer eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² berechnet als MDRD, Beginn einer dauerhaften renalen Ersatztherapie ohne akute reversible Ursache sowie Tod durch Nierenerkrankung</p> <p>c: Es wurden ausschließlich Daten zur EQ-5D-VAS in folgenden Ländern erhoben: Dänemark, Deutschland, Großbritannien, Irland, Italien, Kanada, Niederlande, Spanien und Schweden sowie in einem Teil der Zentren in den USA.</p> <p>d: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC), Diarrhö (PT), Übelkeit (PT), Erbrechen (PT).</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>																				

Anmerkungen zu verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten

Diabetische Retinopathie

In der Studie wurde der Endpunkt diabetesbedingte Erblindung erhoben. Informationen zum Visusverlust als Vorstufe der Erblindung liegen nicht vor.

Gesundheitszustand erhoben anhand der VAS des EQ-5D

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions(EQ-5D)-Fragebogens erhoben. Anhand einer Skala von 0 bis 100 können die Patientinnen und Patienten die Frage nach ihrem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantworten. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Zum EQ-5D wurden ausschließlich Daten in folgenden Ländern erhoben: Dänemark, Deutschland, Großbritannien, Irland, Italien, Kanada, Niederlande, Spanien und Schweden sowie in einem Teil der Zentren in den USA. Es ist jedoch unklar, nach welchen Kriterien die Zentren in den USA selektiert wurden und inwiefern der EQ-5D in diesen Zentren jeweils bei allen Patientinnen und Patienten erhoben wurde. Die Daten zum Endpunkt Gesundheitszustand sind daher nur eingeschränkt interpretierbar.

Nebenwirkungen

In der Studie LEADER wurden spezifische UEs nicht vollständig erfasst. Vielmehr erfolgte die Erhebung allein auf Basis prädefinierter Ereignisse. Diese wurden in der Studie als MESIs (Medical Events of Special Interest) bezeichnet.

Im Studiendesign war dabei für die einzelnen vordefinierten Ereignisse vorab festgelegt, ob diese von einem Komitee (Event Adjudication Committee [EAC]) adjudiziert werden mussten oder – für Ereignisse, für die keine Adjudizierung vorgesehen war – welchen prädefinierten MedDRA-Suchbegriffen diese Ereignisse entsprechen mussten. Nur solche Ereignisse wurden in die Analysen eingeschlossen. Für die Hypoglykämien wurden die Angaben aus den Erhebungsbögen der einzelnen Patientinnen und Patienten ausgewertet.

Laut den Angaben in den Studienunterlagen erfolgte eine systematische Erhebung ausschließlich für prädefinierte nicht schwerwiegende MESIs sowie für SUEs. Nicht schwerwiegende UEs wurden nicht systematisch erfasst, sondern konnten nach Ermessen der Studienärztinnen und -ärzte spontan gemeldet werden.

Symptomatische Hypoglykämien

In der Studie LEADER waren symptomatische Hypoglykämien operationalisiert als Vorliegen eines Plasmaglukosewerts $\leq 3,9$ mmol/l (≤ 70 mg/dl) und gleichzeitiges Auftreten von Symptomen. Zudem wurden Ereignisse als Hypoglykämien erfasst, wenn der Plasmaglukosewert der Patientin / des Patienten unter 3,1 mmol/l (56 mg/dl) lag – unabhängig vom Vorliegen von Symptomen. Vom pU wurden auf Nachfrage (siehe Abschnitt 6.1) die

Ergebnisse zu den Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert unter 3,1 mmol/l (56 mg/dl) und gleichzeitigem Auftreten von Symptomen übermittelt.

Schwere Hypoglykämien

Gemäß der Operationalisierung in der Studie LEADER lag eine schwere Hypoglykämie vor, wenn die Patientinnen und Patienten externe Hilfe benötigten. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch beim Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben ist. Durch diese Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Der Endpunkt Auftreten von Hypoglykämien, bei denen eine intravenöse Glukose- oder eine Glukagongabe erforderlich ist, ist als geeignetere Operationalisierung für schwere Hypoglykämien anzusehen.

Vom pU wurden daher auf Nachfrage (siehe Abschnitt 6.1) die Auswertungen zu diesem Endpunkt übermittelt, in denen nur Ereignisse berücksichtigt werden, bei denen eine intravenöse Glukose- oder eine Glukagongabe erforderlich war (d. h. ohne Ereignisse, bei denen allein „food“ gegeben wurde).

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die patientenrelevanten Endpunkte in der Studie LEADER.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – LEADER

Studie	Studienebene	Endpunkte																			
		Gesamtmortalität	MACE (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall)	Kardiovaskulärer Tod	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	Nicht tödlicher Schlaganfall	Akuter Myokardinfarkt	Alle Schlaganfälle	Transitorische ischämische Attacke (TIA)	Stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz	Diabetesbedingte Symptome ^a	Nierenfunktionsstörungen ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Symptomatische Hypoglykämien	Schwere Hypoglykämien	Pankreatitis	Erkrankung des Gastrointestinaltrakts ^e	
LEADER	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	H ^c	- ^d	N	N	N	N	N	N	

a: zusammengefasste Benennung der Einzelendpunkte diabetische Retinopathie, diabetesbedingte Erblindung sowie diabetischer Fuß
 b: zusammengefasste Benennung der Einzelendpunkte andauernde Verdopplung der Serumkreatinin-Konzentration und einer eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² berechnet als MDRD, Beginn einer dauerhaften renalen Ersatztherapie ohne akute reversible Ursache sowie Tod durch Nierenerkrankung
 c: Es wurden ausschließlich Daten zur EQ-5D-VAS in folgenden Ländern erhoben: Dänemark, Deutschland, Großbritannien, Irland, Italien, Kanada, Niederlande, Spanien und Schweden sowie in einem Teil der Zentren in den USA. Es ist jedoch unklar, nach welchen Kriterien die Zentren in den USA ausgewählt wurden und ob die EQ-5D-VAS in diesen Zentren bei allen Patientinnen und Patienten erhoben wurde.
 d: Dieser Endpunkt wurde in der Studie LEADER nicht erhoben.
 e: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC), Diarrhö (PT), Übelkeit (PT), Erbrechen (PT).
 eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; H: hoch; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wurde – mit Ausnahme des Endpunkts Gesundheitszustand – für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte der Studie LEADER als niedrig eingestuft. Der Endpunkt Gesundheitszustand (gemessen über die VAS des EQ-5D-Fragebogens) wurde nur in einigen europäischen Ländern, in Kanada und in einem Teil der Zentren in den USA erhoben. Das hohe Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ergibt sich aus der Unklarheit, nach welchen Kriterien die Selektion der Zentren in den USA erfolgte und ob die VAS des EQ-5D in diesen ausgewählten Zentren jeweils bei allen Patientinnen und Patienten erhoben wurde.

Einschätzung der Aussagesicherheit

Trotz des überwiegend niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist die Aussagesicherheit der Studie niedrig, da im Verlauf der Studie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten die Studienvorgaben zur blutzucker- und blutdrucksenkenden Therapieeskalation nicht ausreichend umgesetzt wurden. Daher ist auch die Aussagesicherheit für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt der Studie LEADER niedrig. Die forcierte Titration von Liraglutid wurde überdies entgegen der Angaben der Fachinformation von Liraglutid durchgeführt. Eine ausführliche Beschreibung der Limitationen der Studie LEADER ist Kapitel 7 des vorliegenden Berichts zu entnehmen.

6.3.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Tabelle 12 bis Tabelle 14 fassen die Ergebnisse der Studie LEADER bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusammen. Die Daten aus den Studienunterlagen des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 12: Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität – LEADER

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie		Placebo + antidiabetische Standardtherapie		Liraglutid vs. Placebo (+ antidiabetische Standardtherapie) HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n ^a (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n ^a (%)	
LEADER					
Mortalität					
Gesamtmortalität	4668	381 (8,2)	4672	447 (9,6)	0,85 [0,74; 0,97]; 0,017
Morbidität					
MACE ^b	4668	608 (13,0)	4672	694 (14,9)	0,87 [0,78; 0,97]; 0,011
kardiovaskulärer Tod	4668	219 (4,7)	4672	278 (6,0)	0,78 [0,66; 0,93]; 0,007
nicht tödlicher Myokardinfarkt	4668	281 (6,0)	4672	317 (6,8)	0,88 [0,75; 1,03]; 0,111
nicht tödlicher Schlaganfall	4668	159 (3,4)	4672	177 (3,8)	0,89 [0,72; 1,11]; 0,303
akuter Myokardinfarkt	4668	292 (6,3)	4672	339 (7,3)	RR: 0,86 [0,74; 1,00]; 0,055 ^d
alle Schlaganfälle	4668	173 (3,7)	4672	199 (4,3)	RR: 0,87 [0,71; 1,06]; 0,213 ^d
TIA	4668	48 (1,0)	4672	60 (1,3)	RR: 0,80 [0,55; 1,17]; 0,251 ^d
stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz	4668	218 (4,7)	4672	248 (5,3)	0,87 [0,73; 1,05]; 0,140
diabetische Retinopathie	4668	106 (2,3)	4672	92 (2,0)	1,15 [0,87; 1,52]; 0,330
diabetesbedingte Erblindung ^c	4668	0 (0,0)	4672	1 (< 0,1)	0,34 [0,00; 30,85]; 0,635
diabetischer Fuß	4668	181 (3,9)	4672	198 (4,2)	RR: 0,91 [0,75; 1,11]; 0,528 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität – LEADER (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie		Placebo + antidiabetische Standardtherapie		Liraglutid vs. Placebo (+ antidiabetische Standardtherapie) HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n ^a (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n ^a (%)	
Nephropathie					
andauernde Verdopplung der Serumkreatinin- Konzentration und eGFR ^e ≤ 45 ml/min/1 ,73 m ²	4668	87 (1,9)	4672	97 (2,1)	0,89 [0,67; 1,19]; 0,432
Nierenersatztherapie	4668	56 (1,2)	4672	64 (1,4)	0,87 [0,61; 1,24]; 0,443
Tod durch Nierenerkrankung	4668	8 (0,2)	4672	5 (0,1)	1,59 [0,52; 4,87]; 0,414
<p>a: basierend auf adjudizierten Ereignissen</p> <p>b: Kombiniertes Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Für die Analyse wurde ausschließlich das erste auftretende Ereignis (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) pro Patientin oder Patient gezählt.</p> <p>c: definiert als Snellen-Sehschärfe von 20/200 (6/60) oder weniger oder ein sichtbarer Bereich von < 20 Grad in dem gesünderen Auge mit bestmöglicher Korrektur</p> <p>d: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [21])</p> <p>e: berechnet als MDRD</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: relatives Risiko; TIA: transitorische ischämische Attacke; vs.: versus</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse zum Gesundheitszustand – LEADER

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie			Placebo + antidiabetische Standardtherapie			Liraglutid vs. Placebo + antidiabetische Standardtherapie Effekt [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Studien- ende MW (SD)	
LEADER							
Morbidität							
Gesundheitszustand							
EQ-5D ^c (VAS)	1477	74,7 (17,2)	73,1 (17,9) ^d	1483	74,2 (17,9)	73,7 (17,6) ^d	-0,20 [-1,48; 1,08]; 0,755
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
nicht erhoben							
Ergänzende Darstellung von Endpunkten (zur Interpretation von Studiendaten)							
Körper- gewicht [kg]	4667	91,9 (21,2)	-2,9 (7,0)	4671	91,6 (20,8)	-0,7 (6,5)	-2,26 [-2,56; -1,95]; < 0,001
HbA1c-Wert [%]	4668	8,7 (1,6)	-1,0 (1,8)	4672	8,7 (1,5)	-0,6 (1,7)	-0,29 [-0,35; -0,23]; < 0,001
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden,. Die Werte bei Studienanfang (oder ggf. zu anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Mittelwertdifferenz der Veränderung zum Baselinewert, basierend auf FAS-Population, MMRM mit Behandlung, Geschlecht, Region, antidiabetischer Therapie, Baselinewert und Alter sowie Interaktionstermen mit der Visite als Einflussfaktoren</p> <p>c: Daten zur VAS des EQ-5D wurden in folgenden Ländern erhoben: Dänemark, Deutschland, Großbritannien, Irland, Italien, Kanada, Niederlande, Spanien und Schweden sowie in einem Teil der Zentren in den USA.</p> <p>d: beobachtete Werte zu Behandlungsende; Werte mit LOCF sind: Liraglutid 68,4 (25,0), Placebo 66,5 (26,9)</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykohämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Tabelle 14: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – LEADER

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie		Placebo + antidiabetische Standardtherapie		Liraglutid vs. Placebo (+ antidiabetische Standardtherapie) RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
LEADER					
Nebenwirkungen^b					
SUE	4668	2320 (49,7)	4672	2354 (50,4)	0,99 [0,95; 1,03]; 0,533
SUE oder nicht schwerwiegendes MESI					
Erkrankung des Gastrointestinal- trakts (SOC) ^c	4668	689 (14,8)	4672	447 (9,6)	1,54 [1,38; 1,73]; < 0,001
Diarrhö (PT) ^c	4668	89 (1,9)	4672	31 (0,7)	POR: 2,66 [1,86; 3,82]; < 0,001
Übelkeit (PT) ^c	4668	175 (3,7)	4672	44 (0,9)	3,98 [2,87; 5,53]; < 0,001
Erbrechen (PT) ^c	4668	97 (2,1)	4672	24 (0,5)	4,05 [2,59; 6,31]; < 0,001
Abbruch wegen SUE oder nicht schwerwiegendem MESI	4668	447 (9,6)	4672	340 (7,3)	1,32 [1,15; 1,51]; < 0,001
symptomatische Hypoglykämien					
Plasmaglukose ≤ 3,9 mmol/l (≤ 70 mg/dl)	4668	2409 (51,6)	4672	2431 (52,0)	0,99 [0,95; 1,03]; 0,754
Plasmaglukose < 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl)	4668	1630 (34,9)	4672	1741 (37,3)	0,94 [0,89; 0,99]; 0,019
schwere Hypoglykämien	4668	35 (0,7)	4672	43 (0,9)	POR: 0,81 [0,52; 1,27]; 0,528
Pankreatitis ^d	4668	18 (0,4)	4672	25 (0,5)	POR: 0,72 [0,40; 1,31]; 0,304
a: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [21])					
b: Nicht schwerwiegende UEs wurden nicht systematisch erfasst.					
c: Es handelt sich überwiegend um nicht schwere Ereignisse.					
d: basierend auf adjudizierten Ereignissen					
KI: Konfidenzintervall; MESI: Medical Event of Special Interest; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; POR: Peto Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid.

Morbidität

MACE

Für den Endpunkt MACE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid. Dies gilt auch für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod. Für die Komponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt sowie nicht tödlicher Schlaganfall zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt MACE sowie die Komponente Schlaganfall liegt jedoch jeweils eine Effektmodifikation vor (siehe Abschnitt 6.3.3).

Für die weiteren in der Studie LEADER erhobenen patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität und Morbidität lagen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Für die Endpunkte stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz und Schlaganfälle gesamt liegt jedoch jeweils eine Effektmodifikation vor (siehe Abschnitt 6.3.3).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie LEADER nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei der Erhebung der SUEs wurden jedoch auch Folgekomplikationen der Erkrankung (wie Herzerkrankungen) miterfasst, für die sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid zeigte. Es liegen keine um diese Ereignisse bereinigten Daten vor. Daher ist die Gesamtrate der SUEs nur unzureichend interpretierbar. Bei Betrachtung der häufigen SUEs zeigt sich jedoch für die weiteren spezifischen SUEs (ohne Folgekomplikationen) jeweils kein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Anhang D).

SUE oder nicht schwerwiegendes MESI

Für den Endpunkt SUE oder nicht schwerwiegendes MESI zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Liraglutid für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts insgesamt sowie für die Einzelereignisse Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Die SUEs und nicht schwerwiegenden MESIs sind ergänzend in Anhang D dargestellt.

Abbruch wegen SUE oder nicht schwerwiegendem MESI

Für den Endpunkt Abbruch wegen SUE oder nicht schwerwiegendem MESI zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Vergleichsbehandlung. Patientinnen und Patienten im Liraglutidarm brachen die Behandlung häufiger aufgrund von SUEs oder nicht schwerwiegenden MESIs ab. Dies gilt auch für den Abbruch wegen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bzw. wegen Übelkeit. Für diesen Endpunkt liegt zudem eine Effektmodifikation vor (siehe Abschnitt 6.3.3).

Die Abbrüche aufgrund von SUEs und nicht schwerwiegenden MESIs sind ergänzend in Anhang D dargestellt.

Hypoglykämien

Hypoglykämien konnten über den gesamten Verlauf der Studie gemeldet werden.

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert unter 56 mg/dl zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid.

Für die Endpunkte symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert ≤ 70 mg/dl und schwere Hypoglykämien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Pankreatitis

Für den Endpunkt Pankreatitis zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

6.3.3 Subgruppenauswertungen

Für die präspezifizierten Faktoren Geschlecht, Alter, Region/Ethnie und Vorbehandlung lagen für den primären Endpunkt der Studie (MACE) Subgruppenanalysen vor, jedoch nicht für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte der Studie LEADER. Für den Endpunkt MACE zeigten sich keine Effektmodifikationen für diese Faktoren.

Aus den verfügbaren Informationen ergaben sich jedoch Effektmodifikationen für die Faktoren kardiovaskuläres Risiko und Nierenfunktion der Patientinnen und Patienten (eGFR berechnet als MDRD). Diese wurden herangezogen (weitere Details siehe Abschnitt 6.1).

Voraussetzung für die Feststellung einer Effektmodifikation ist ein statistisch signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$). Zudem wurden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorlag.

Tabelle 15 stellt die Ergebnisse zu Subgruppenauswertungen der Studie LEADER bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dar. Die Daten wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 15: Subgruppen (Endpunktkategorie, dichotom) – LEADER

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie		Placebo + antidiabetische Standardtherapie		Liraglutid vs. Placebo (+ antidiabetische Standardtherapie)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
LEADER						
MACE^a	4668	608 (13,0)	4672	694 (14,9)	0,87 [0,78; 0,97]	0,011
kardiovaskuläres Risiko						
kardiovaskuläre Erkrankung	3831	536 (14,0)	3767	629 (16,7)	0,83 [0,74; 0,93]	0,001 ^b
Risikofaktoren	837	72 (8,6)	905	65 (7,2)	1,20 [0,86; 1,67]	0,282 ^b
					Interaktion:	0,041
Nierenfunktion eGFR ^c [ml/min/1,73m ²]						
< 60	1116	172 (15,4)	1042	223 (21,4)	0,69 [0,57; 0,85]	< 0,001 ^b
≥ 60	3552	436 (12,3)	3630	471 (13,0)	0,94 [0,83; 1,07]	0,340 ^b
					Interaktion:	0,012
kardiovaskuläres Risiko und Nierenfunktion eGFR ^c [ml/min/1,73m ²]						
kardiovaskuläre Erkrankung und eGFR ^c < 60	1072	167 (15,6)	1000	218 (21,8)	0,69 [0,56; 0,84]	< 0,001 ^b
Risikofaktoren und eGFR ^c < 60	44	5 (11,4)	42	5 (11,9)	0,95 [0,27; 3,27]	0,936 ^b
kardiovaskuläre Erkrankung und eGFR ^c ≥ 60	2759	369 (13,4)	2767	411 (14,9)	0,90 [0,78; 1,03]	0,137 ^b
Risikofaktoren und eGFR ^c ≥ 60	793	67 (8,4)	863	60 (7,0)	1,21 [0,86; 1,72]	0,281 ^b
					Interaktion:	0,032

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Subgruppen (Endpunktkategorie, dichotom) – LEADER (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie		Placebo + antidiabetische Standardtherapie		Liraglutid vs. Placebo (+ antidiabetische Standardtherapie)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Nicht tödlicher Schlaganfall	4668	159 (3,4)	4672	177 (3,8)	0,89 [0,72; 1,11]	0,303
Nierenfunktion eGFR ^c [ml/min/1,73m ²]						
< 60	1116	31 (2,8)	1042	55 (5,3)	0,51 [0,33; 0,80]	0,003 ^b
≥ 60	3552	128 (3,6)	3630	122 (3,4)	1,07 [0,84; 1,37]	0,588 ^b
					Interaktion:	0,004
kardiovaskuläres Risiko und Nierenfunktion eGFR ^c [ml/min/1,73m ²]						
kardiovaskuläre Erkrankung und eGFR ^c < 60	1072	30 (2,8)	1000	53 (5,3)	0,51 [0,33; 0,80]	0,003 ^b
Risikofaktoren und eGFR ^c < 60	44	1 (2,3)	42	2 (4,8)	0,48 [0,04; 5,33]	0,556 ^b
kardiovaskuläre Erkrankung und eGFR ^c ≥ 60	2759	105 (3,8)	2767	106 (3,8)	0,99 [0,76; 1,30]	0,941 ^b
Risikofaktoren und eGFR ^c ≥ 60	793	23 (2,9)	863	16 (1,9)	1,57 [0,83; 2,96]	0,164 ^b
					Interaktion:	0,022 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Subgruppen (Endpunktkategorie, dichotom) – LEADER (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie		Placebo + antidiabetische Standardtherapie		Liraglutid vs. Placebo (+ antidiabetische Standardtherapie)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz	4668	218 (4,7)	4672	248 (5,3)	0,87 [0,73; 1,05]	0,140
kardiovaskuläres Risiko						
kardiovaskuläre Erkrankung	3831	194 (5,1)	3767	232 (6,2)	0,81 [0,67; 0,98]	0,030 ^b
Risikofaktoren	837	24 (2,9)	905	16 (1,8)	1,62 [0,86; 3,05]	0,135 ^b
					Interaktion:	0,040
Alle Schlaganfälle	4668	173 (3,7)	4672	199 (4,3)	RR ^e : 0,87 [0,71; 1,06]	0,213
Nierenfunktion eGFR ^c [ml/min/1,73m ²]						
< 60	1116	38 (3,4)	1042	65 (6,2)	RR ^e : 0,55 [0,37; 0,81]	0,002
≥ 60	3552	135 (3,8)	3630	134 (3,7)	RR ^e : 1,03 [0,81; 1,30]	0,849
					Interaktion:	0,006 ^f
kardiovaskuläres Risiko und Nierenfunktion eGFR ^c [ml/min/1,73m ²]						
kardiovaskuläre Erkrankung und eGFR ^c < 60	1072	37 (3,5)	1000	63 (6,3)	RR ^e : 0,55 [0,37; 0,81]	0,003
Risikofaktoren und eGFR ^c < 60	44	1 (2,3)	42	2 (4,8)	RR ^e : 0,48 [0,04; 5,07]	0,598
kardiovaskuläre Erkrankung und eGFR ^c ≥ 60	2759	110 (4,0)	2767	116 (4,2)	RR ^e : 0,95 [0,74; 1,23]	0,753
Risikofaktoren und eGFR ^c ≥ 60	793	25 (3,2)	863	18 (2,1)	RR ^e : 1,51 [0,83; 2,75]	0,181
					Interaktion:	0,027 ^{de}

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Subgruppen (Endpunktkategorie, dichotom) – LEADER (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie		Placebo + antidiabetische Standardtherapie		Liraglutid vs. Placebo (+ antidiabetische Standardtherapie)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Abbruch wegen SUE oder nicht schwerwiegendem MESI	4668	447 (9,6)	4672	340 (7,3)	RR ^e : 1,32 [1,15; 1,51]	< 0,001 ^e
Nierenfunktion eGFR ^c [ml/min/1,73m ²]						
< 60	1116	152 (13,6)	1042	131 (12,6)	RR ^e : 1,08 [0,87; 1,35]	0,533
≥ 60	3552	295 (8,3)	3630	209 (5,8)	RR ^e : 1,44 [1,22; 1,71]	< 0,001
					Interaktion:	0,043 ^f
<p>a: Kombiniertes Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Für die Analyse wurde ausschließlich das erste auftretende Ereignis (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) pro Patientin oder Patient gezählt.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: berechnet als MDRD</p> <p>d: weniger als 10 Patientinnen und Patienten mit Ereignis in mindestens 1 Subgruppe</p> <p>e: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [21])</p> <p>f: eigene Berechnung, Q-Test auf Heterogenität</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MESI: Medical Event of Special Interest; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Subgruppenauswertungen zur Nierenfunktion und zum kardiovaskulären Risiko

Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m²

Für die Patientengruppe mit einer eGFR < 60 (berechnet als MDRD) und einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung zeigte sich für den Endpunkt MACE, die Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall sowie den Endpunkt alle Schlaganfälle jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid.

Für die Patientenpopulation mit gleicher Nierenfunktionseinschränkung ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (d. h. für solche Patientinnen und Patienten, bei denen nur Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen), zeigte sich ein konsistentes Ergebnis bei allerdings unpräzisen Ergebnissen aufgrund der geringen Patientenzahl (44 bzw. 42 Patientinnen und Patienten in der Liraglutid- bzw. Vergleichsgruppe). Es wird daher in der vorliegenden Bewertung für die Patientenpopulation mit stark eingeschränkter Nierenfunktion

(eGFR < 60) unabhängig vom Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung eine gemeinsame Aussage getroffen.

Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²

Für die Patientengruppe mit einer eGFR ≥ 60 (berechnet als MDRD) zeigte sich für den Endpunkt Abbruch wegen SUE oder nicht schwerwiegendem MESI ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Liraglutid – unabhängig vom Bestehen einer kardiovaskulären Erkrankung bzw. vom Vorliegen von Risikofaktoren solcher Erkrankungen.

Für die Endpunkte MACE, nicht tödlicher Schlaganfall sowie alle Schlaganfälle zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Patientengruppe mit einer eGFR ≥ 60 .

Effektmodifikation für den Endpunkt stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigte sich – unabhängig von der Nierenfunktion – ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid für die Patientengruppe mit einer kardiovaskulären Erkrankung.

Zusammenfassung

Aus den Subgruppenauswertungen lässt sich ableiten, dass der in der Studie beobachtete statistisch signifikante Vorteil von Liraglutid für den primären Endpunkt MACE durch einen Vorteil bei Patientinnen und Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 60) bedingt war, während für die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit einer eGFR ≥ 60 kein Vorteil besteht. Dies gilt auch für die Endpunkte nicht tödlicher Schlaganfall und alle Schlaganfälle.

Demgegenüber zeigte sich für die Patientengruppe mit einer eGFR ≥ 60 ein Nachteil von Liraglutid für den Endpunkt Abbruch wegen SUE oder nicht schwerwiegendem MESI. Mit ca. 80 % repräsentierten Patientinnen und Patienten mit einer eGFR ≥ 60 die Mehrheit der Studienpopulation.

6.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Patientengruppe mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m²

Die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit dem Stadium 3 einer Nierenfunktionsstörung oder höher (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte von Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + antidiabetische Standardtherapie in der Studie LEADER für die Patientengruppe mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (berechnet nach MDRD)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität 	
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▪ MACE^a ▪ nicht tödlicher Schlaganfall ▪ alle Schlaganfälle ▪ stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz^b 	
Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl) 	Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE oder nicht schwerwiegendes MESI <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen)
<p>a: kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall</p> <p>b: gilt nur für die Patientengruppe mit einer kardiovaskulären Erkrankung</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MESI: Medical Event of Special Interest; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>	

Für Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² zeigen sich in der Studie LEADER Vorteile bei der Gesamtmortalität, bei Schlaganfällen sowie dem kombinierten MACE-Endpunkt. Bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung war das Risiko für eine stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz unter Liraglutid geringer. Dies betraf etwa 96 % der Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert < 56 mg/dl traten unter Liraglutid trotz stärkerer Blutzuckersenkung seltener auf. Demgegenüber kam es unter Liraglutid häufiger zu gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen (Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen), wobei die Ereignisse in der Mehrzahl nicht schwerwiegend waren.

Insgesamt überwiegen bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² in der Studie LEADER die Vorteile von Liraglutid die Nachteile deutlich.

Patientengruppe mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²

Die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung im Stadium 1 oder 2 oder ohne Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte von Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + antidiabetische Standardtherapie in der Studie LEADER für die Patientengruppe mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² (berechnet nach MDRD)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität 	
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▪ stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz^a 	
Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl) 	Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE oder nicht schwerwiegendes MESI <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen) ▪ Abbruch wegen SUE oder nicht schwerwiegendem MESI
<p>a: gilt nur für die Patientengruppe mit einer kardiovaskulären Erkrankung eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MESI: Medical Event of Special Interest; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>	

Für Patientinnen und Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² zeigen sich in der Studie LEADER ebenfalls Vorteile bei der Gesamtmortalität, nicht jedoch bei Schlaganfällen sowie dem kombinierten MACE-Endpunkt. Bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung war das Risiko für eine stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz unter Liraglutid geringer. Dies betraf etwa 77 % der Patientinnen und Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m².

Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert < 56 mg/dl traten unter Liraglutid trotz stärkerer Blutzuckersenkung seltener auf. Demgegenüber kam es unter Liraglutid häufiger zu gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen (Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen), wobei die Ereignisse in der Mehrzahl nicht schwerwiegend waren. Bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² führten diese Ereignisse auch häufiger zu Therapieabbrüchen unter Liraglutid im Vergleich zur Placebothherapie.

Insgesamt überwiegen auch bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² in der Studie LEADER die Vorteile von Liraglutid die Nachteile.

7 Limitationen der Studie LEADER

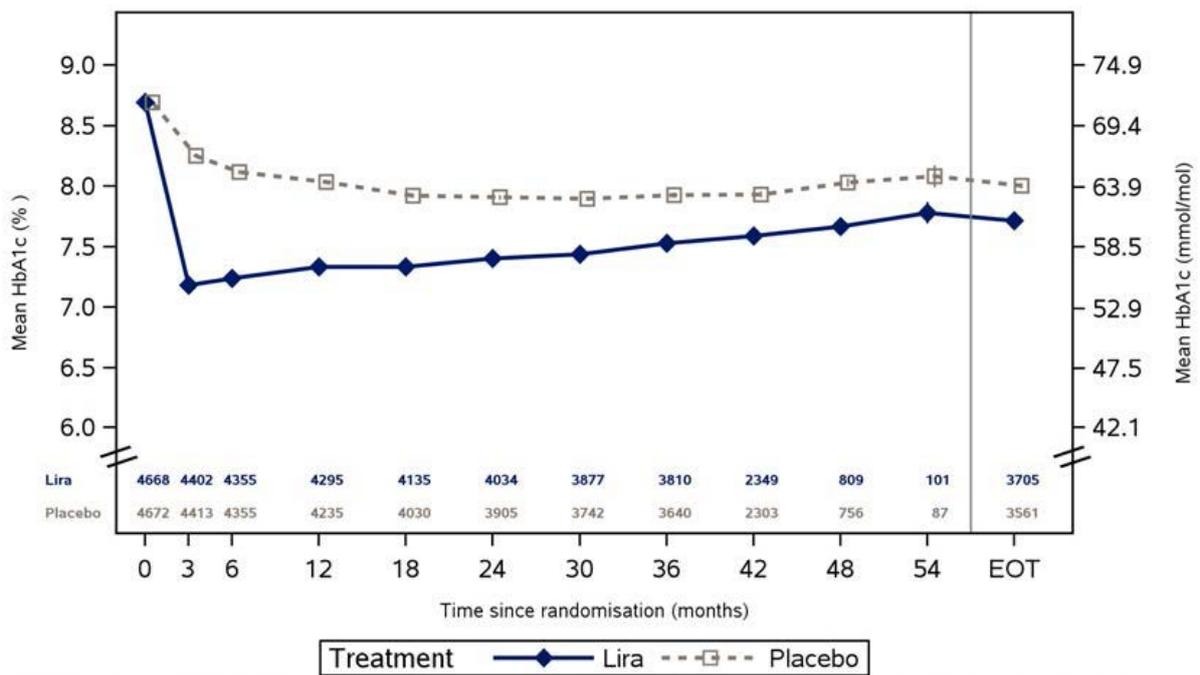
7.1 Studienvorgaben zur Anpassung der antidiabetischen Therapie offenbar nicht ausreichend umgesetzt

Blutzucker (HbA1c-Werte) und antidiabetische Therapie zu Studienbeginn und im Studienverlauf

In der Studie LEADER sollte die zusätzliche antidiabetische Therapie der Patientinnen und Patienten gemäß regionalen Standards erfolgen. Hierzu wurden den Studiendurchführerinnen und -durchführern globale Empfehlungen für eine Standardversorgung zur Verfügung gestellt (siehe Anhang A). Die Standardbehandlung konnte im Studienverlauf jederzeit adjustiert werden. Die Empfehlungen sahen eine individuelle Zielwertvorgabe für den HbA1c-Wert von < 7 % vor.

Aus dem beobachteten Blutzuckerverlauf (HbA1c-Wert) in der Studie LEADER lässt sich ableiten, dass die Vorgaben des Studienprotokolls zur Anpassung der antidiabetischen Therapie in der Studie nur unzureichend umgesetzt wurden. Dies wird gestützt durch die Angaben zur Eskalation der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf. Beides wird nachfolgend im Detail beschrieben.

Abbildung 1 und Tabelle 18 zeigen die HbA1c-Werte im Studienverlauf und die nach Studienbeginn zusätzliche antidiabetische Medikation.



Anmerkung: Die Abkürzung EOT (End of Treatment) bezeichnet die letzte Visite im Behandlungszeitraum der Patientin / des Patienten. Diese Visite sollte frühestens 42 Monate nach der Randomisierung der Patientin / des Patienten stattfinden und konnte daher zu jedem Zeitpunkt ab 42 Monate nach der Randomisierung liegen.

Abbildung 1: HbA1c-Werte in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie vs. Placebo + antidiabetische Standardtherapie) zu verschiedenen Zeitpunkten vom Studienbeginn bis zum Behandlungsende

Tabelle 18: Zusätzliche antidiabetische Medikation nach Studienbeginn – LEADER

Studie	Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%)	Placebo + antidiabetische Standardtherapie Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%)
LEADER	N = 4668	N = 4672
Antidiabetika ^a (ohne Insulin)	1012 (21,7)	1358 (29,1)
Metformin	249 (5,3)	299 (6,4)
Sulfonylharnstoff	349 (7,5)	505 (10,8)
Alpha-Glukosidasehemmer	83 (1,8)	146 (3,1)
Thiazolidindione	99 (2,1)	160 (3,4)
DPP-4-Inhibitoren	149 (3,2)	170 (3,6)
GLP-1-Rezeptoragonisten	87 (1,9)	139 (3,0)
SGLT-2-Inhibitoren	100 (2,1)	130 (2,8)
Glinide	85 (1,8)	137 (2,9)
andere	0 (0,0)	1 (< 0,1)
Insulin ^a	1346 (28,8)	2019 (43,2)
Mischinsulin	282 (6,0)	440 (9,4)
kurz wirksames Insulin	586 (12,6)	915 (19,6)
intermediär wirksames Insulin	273 (5,8)	386 (8,3)
lang wirksames Insulin	619 (13,3)	940 (20,1)
andere	31 (0,7)	43 (0,9)
insulinnaiv	1830 (39,2)	1343 (28,7)
a: Es konnten mehrere antidiabetische Therapien in Kombination verabreicht werden. DPP 4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP 1: Glucagon-like Peptide 1; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SGLT 2: Sodium-Dependent Glucose Transporter 2		

Antidiabetische Standardtherapie nicht ausgeschöpft

Der HbA1c-Wert der Patientinnen und Patienten lag zu Studienbeginn im Mittel bei 8,7 % (SD: 1,6 %). Die Hälfte aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wies dabei einen HbA1c-Wert über 8,3 % auf (Tabelle 6). Dies deutet für einen Großteil der Patientinnen und Patienten auf einen Eskalationsbedarf hin. Die Daten zur antidiabetischen Medikation im Studienverlauf zeigen jedoch, dass nur eingeschränkt eine Therapieeskalation stattgefunden hat (siehe Tabelle 18).

Zu Studienbeginn erhielten fast alle Patientinnen und Patienten (ca. 96 %) der Studie LEADER eine antidiabetische Therapie; davon erhielten etwa 45 % eine Insulintherapie, zumeist in Kombination mit oralen Antidiabetika (Tabelle 7). Im Studienverlauf erhielten 29 % der Patientinnen und Patienten des Liraglutidarms und 43 % der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms eine zusätzliche Insulintherapie, entweder als erstmalige Insulintherapie oder als Erweiterung der bestehenden Insulintherapie (siehe Tabelle 18). Circa

30 % im Vergleichsarm blieben bis zuletzt insulinnaiv. Eine Optimierung der antidiabetischen Therapie insgesamt (OAD und / oder Insulin) erhielten höchstens ca. 72 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Die prozentualen Angaben ergeben sich dabei aus der Addition der jeweiligen Anteile der Patientinnen und Patienten, die eine OAD-Gabe erhielten, und der Patientinnen und Patienten mit einer zusätzlichen Insulingabe. Da die Patientinnen und Patienten mehrere antidiabetische Therapien in Kombination erhalten konnten, handelt es sich um Maximalwerte. Insgesamt erhielt damit ein relevanter Teil der Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe (mindestens ca. 28 %) keine Therapieeskalation, obwohl eine individuell unzureichende Blutzuckerkontrolle ein Einschlusskriterium der Studie war.

Studienvorgaben zur HbA1c-Wertsenkung unzureichend umgesetzt

Die Annahme einer unzureichenden Umsetzung der Studienvorgaben zur Therapieeskalation wird durch die HbA1c-Wertverläufe über den Studienzeitraum gestützt (Abbildung 1), und zwar zum einen durch die absolute HbA1c-Wertsenkung insbesondere im Vergleichsarm und zum anderen durch den Vergleich der HbA1c-Wertverläufe beider Studienarme.

Gemäß der Vorgabe aus dem Studienprotokoll sollte unter Einsatz einer leitliniengerechten antidiabetischen Versorgung ein individueller HbA1c-Wert unter 7 % angestrebt werden. Dieser Wert wurde jedoch (im Mittel) in beiden Behandlungsarmen zu keinem Zeitpunkt erreicht, im Vergleichsarm lag der Mittelwert durchweg im Bereich von circa 8 % oder höher. Dies weist auf eine mangelhafte Behandlungsqualität hin, da das in der Studie LEADER selbst gesetzte Behandlungsziel eines individuellen HbA1c-Werts unter 7 % in der Studie nicht erreicht worden ist. Zwar handelte es sich bei der Vorgabe des HbA1c-Zielwerts in der Studie LEADER wie erwähnt um einen individuell anzustrebenden Zielwert; das heißt, es ist möglich, dass die Prüffärztinnen und -ärzte für einzelne Patientinnen und Patienten medizinisch begründet von diesem Zielwert abgewichen sind und einen Zielwert oberhalb von 7 % als geeigneter für die Patientinnen und Patienten angesehen haben. Diese begründeten Einzelfälle können jedoch keine Erklärung dafür sein, dass der Mittelwert im Vergleichsarm durchweg so weit von der Zielvorgabe entfernt war. Zwar zeigen Versorgungsdaten aus Deutschland, dass ein HbA1c-Wert unter 7 % regelhaft nicht erreicht wird [22], andere Interventionsstudien zeigen jedoch, dass niedrige HbA1c-Zielwerte erreicht werden können, wenn eine Zielwerttitration im Studienkonzept vorgegeben wird. Dessen ungeachtet ist zu diskutieren, ob ein allgemeiner HbA1c-Zielwert unter 7 % in der untersuchten Population der Studie LEADER sinnvoll ist [23], und ob daher überhaupt die Notwendigkeit einer Therapieeskalation bei einem Teil der in die Studie LEADER eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bestand. Bei diesen Patientinnen und Patienten wäre allerdings der Einsatz von Liraglutid gar nicht zugelassen [24].

Aufgrund identischer Zielwertvorgaben und Eskalationsmöglichkeiten (exklusive der eigentlichen Studienmedikation) in beiden Behandlungsgruppen wäre zudem eine vergleichbare Senkung des HbA1c-Werts zu erwarten gewesen, und diese sollte von den Studienärztinnen und -ärzten auch angestrebt werden. Die Blutzuckersenkung war jedoch – trotz identischer Vorgaben zur HbA1c-Zielwert-Erreichung und der Optimierungs-

möglichkeiten der Standardtherapie für beide Behandlungsgruppen – in der Vergleichsgruppe zu jedem Zeitpunkt der Studie deutlich geringer als in der Liraglutidgruppe (siehe Abbildung 1). Zeitweise betrug der Unterschied im HbA1c-Wert mehr als 1 Prozentpunkt.

Die Gründe für die geringere Senkung der HbA1c-Werte in der Vergleichsgruppe gegenüber der Liraglutidgruppe sind nicht ersichtlich. Erklärbar wäre dieser Unterschied beispielsweise, wenn die Eskalationsmöglichkeiten zu 100 % ausgeschöpft worden wären. Dies war jedoch, wie oben beschrieben, nicht der Fall. Eine andere Erklärung könnte die höhere Hypoglykämierate (symptomatische nicht schwere Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert unter 56 mg/dl) in der Vergleichsgruppe sein, da diese die Therapieeskalationsmöglichkeiten in der Vergleichsgruppe potenziell begrenzt hat. Allerdings beträgt zum einen der absolute Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nur 2,4 Prozentpunkte (34,9 % vs. 37,3 %). Zum anderen kann die höhere Hypoglykämierate gerade angesichts der dennoch deutlich höheren HbA1c-Werte auch Ausdruck einer mangelhaften Behandlungsqualität sein. Darauf deutet auch die Angabe im Studienprotokoll hin, dass die Insulintherapie nach lokalen Gegebenheiten eingesetzt werden sollte. Aus dem Studienprotokoll geht demgegenüber nicht hervor, dass die Insulintherapie zwingend mit der Teilnahme an einem strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogramm unterstützt werden sollte, wie dies beispielsweise bei den Disease-Management-Programmen in Deutschland vorgesehen ist [25].

Forcierte Titration mit Liraglutid nicht gemäß Fachinformation

Bei Betrachtung der HbA1c-Werte im Studienverlauf fällt auch die drastische Absenkung des HbA1c-Wertes in den ersten 3 Monaten nach der Randomisierung in der Liraglutidgruppe auf. Dies zeigt zum einen, dass bei der eingeschlossenen Patientenpopulation mit einem HbA1c-Wert von im Mittel 8,7 % das Potenzial zur Verbesserung der Behandlungsqualität zu Studienbeginn offenbar erheblich war. Zum anderen ist diese starke Senkung des HbA1c-Wertes offenbar auch durch die in der Studie LEADER vorgegebene forcierte Blutzuckersenkung im Liraglutidarm begründet. So sollte die tägliche Liraglutid-Startdosis von 0,6 mg ab der Woche 2 auf 1,2 mg und ab der Woche 3 auf 1,8 mg erhöht werden. Das Entscheidungskriterium war hierfür lediglich, inwieweit die bisherige Liraglutidgabe toleriert wurde. Der Behandlungserfolg wurde gemäß dem Studienprotokoll nicht geprüft. Entsprechend dieser Vorgabe erhielt in der Studie der weitaus überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten (ca. 85 %) eine Dosis von 1,8 mg Liraglutid. Eine solche forcierte Dosiserhöhung ist laut der Fachinformation von Liraglutid [24] jedoch nicht vorgesehen. Zwar können laut den Angaben der Fachinformation einige Patientinnen und Patienten von einer Erhöhung der Liraglutiddosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren, die Dosiserhöhung soll aber abhängig vom Behandlungserfolg (und nicht allein von der Verträglichkeit) entschieden werden.

Zusammenfassung

Die Analyse der Blutzuckerläufe in Verbindung mit den im Studienverlauf eingesetzten blutzuckersenkenden Therapien sowie den Vorgaben des Studienprotokolls zeigt, dass in der

Studie LEADER das Studienziel einer Therapieoptimierung für einen relevanten Anteil der Studienpopulation offenbar nicht erreicht wurde. Dies gilt insbesondere für die Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe. Durch den Einsatz einer forcierten Titration von Liraglutid, die nicht den Vorgaben der Fachinformation entsprach, war dies im Interventionsarm, gemessen anhand des Ausmaßes der Blutzuckersenkung, weniger ausgeprägt.

Es ist davon auszugehen, dass dies auch durch die Orientierung der Standardtherapie an regionalen Gewohnheiten bedingt ist, da Letztere ganz explizit z. B. beim Einsatz der Insulintherapie berücksichtigt werden sollten. Zwar zeigt das Merkmal Region für den primären Studienendpunkt der Studie LEADER keine Effektmodifikation. Das Merkmal Region ist allerdings offenbar ungeeignet, Unterschiede in der Art und Qualität der Versorgung abzubilden. Aus der Publikation Franek 2016 zur Studie LEADER [15] geht beispielsweise hervor, dass sich innerhalb der Region Europa die Therapie zwischen west- und osteuropäischen Staaten wesentlich unterschied.

Die Tatsache, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten keine Therapieoptimierung vorgenommen wurde, könnte auf der anderen Seite auch so interpretiert werden, dass bei diesen gar kein Eskalationsbedarf bestand. Für diese Patientinnen und Patienten wäre die Therapie mit Liraglutid jedoch gar nicht zugelassen [24].

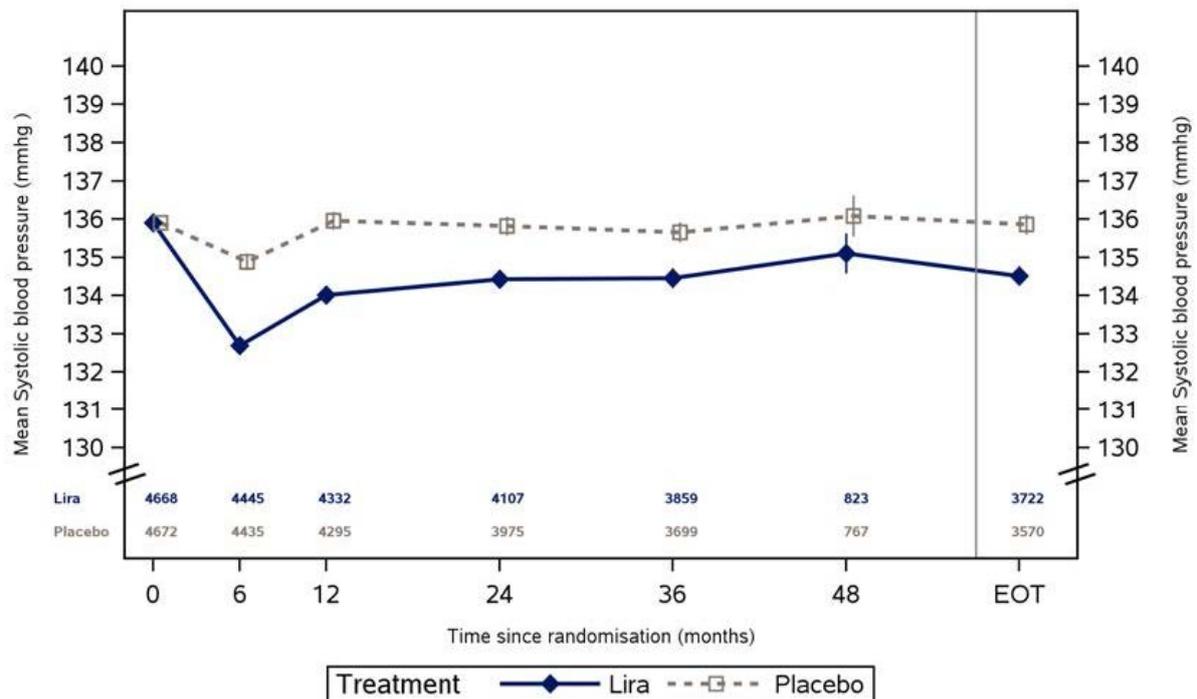
7.2 Umsetzung der Vorgaben aus dem Studienprotokoll zur antihypertensiven Behandlung fraglich

In die Studie LEADER wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder mit mindestens 1 Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung eingeschlossen. Ein wesentlicher kardiovaskulärer Risikofaktor ist ein erhöhter Blutdruck. Die Nationale VersorgungsLeitlinie der Bundesärztekammer (BÄK) sowie die Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter der DDG [23,26] empfehlen bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 einen systolischen Blutdruck von unter 140 mmHg und einen diastolischen Blutdruck von unter 90 bzw. 80 mmHg.

In der Studie LEADER waren niedrige Zielwerte von < 130 mmHg (systolisch) und < 80 mmHg (diastolisch) vorgegeben. Kardiovaskuläre Therapien (insbesondere Antihypertensiva und Lipidsenker) konnten zur Erreichung der Zielwerte nach regionalen Standards eingesetzt werden.

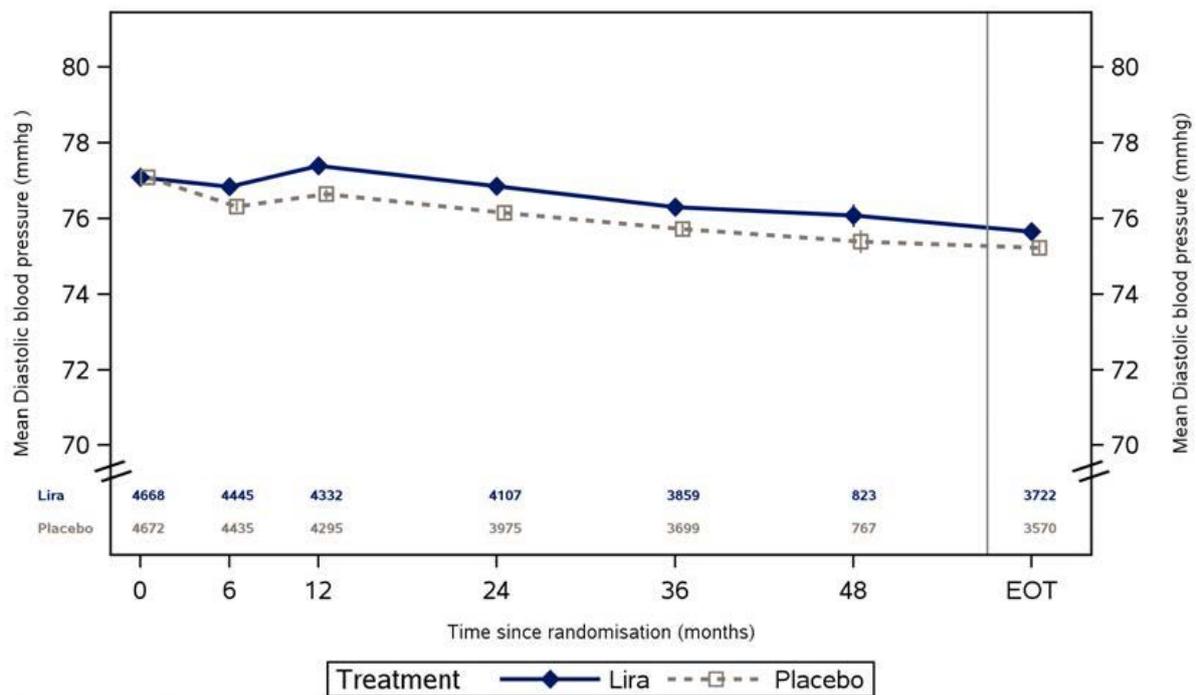
Blutdruck zu Studienbeginn und im Studienverlauf

Abbildung 2 und Abbildung 3 zeigen die Verläufe des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Studienverlauf.



Anmerkung: Die Abkürzung EOT (End of Treatment) bezeichnet die letzte Visite im Behandlungszeitraum der Patientin / des Patienten. Diese Visite sollte frühestens 42 Monate nach der Randomisierung der Patientin / des Patienten stattfinden und konnte daher zu jedem Zeitpunkt ab 42 Monate nach der Randomisierung liegen.

Abbildung 2: Systolischer Blutdruck in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie vs. Placebo + antidiabetische Standardtherapie) zu verschiedenen Zeitpunkten vom Studienbeginn bis zum Behandlungsende



Anmerkung: Die Abkürzung EOT (End of Treatment) bezeichnet die letzte Visite im Behandlungszeitraum der Patientin / des Patienten. Diese Visite sollte frühestens 42 Monate nach der Randomisierung der Patientin / des Patienten stattfinden und konnte daher zu jedem Zeitpunkt ab 42 Monate nach der Randomisierung liegen.

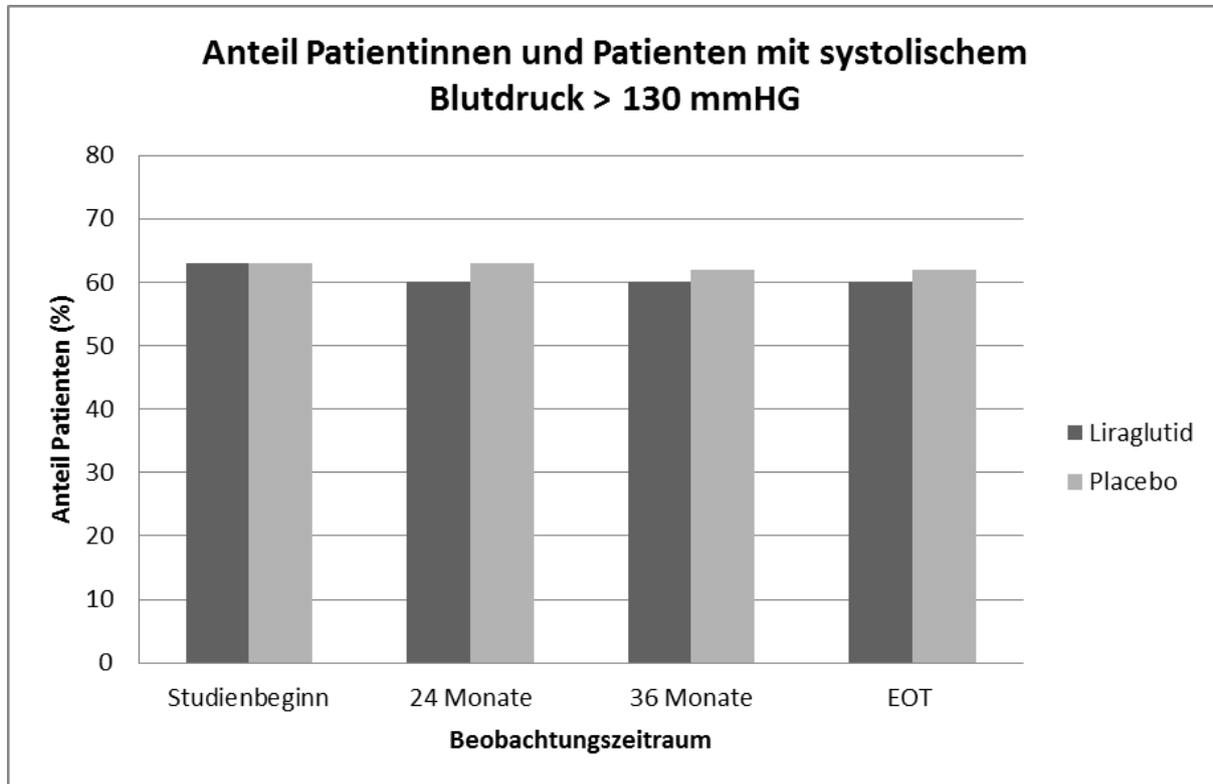
Abbildung 3: Diastolischer Blutdruck in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie vs. Placebo + antidiabetische Standardtherapie) zu verschiedenen Zeitpunkten vom Studienbeginn bis zum Behandlungsende

Der Verlauf des systolischen Blutdrucks in der Studie LEADER zeigt, dass der Zielwert für den systolischen Blutdruck von < 130 mmHg (im Mittel) zu keinem der dargestellten Zeitpunkte erreicht wurde. In beiden Behandlungsarmen trat zu Studienbeginn eine Absenkung des systolischen Blutdrucks auf, wobei der Abfall im Liraglutidarm deutlich stärker ausfiel als im Kontrollarm. Dabei handelt es sich potenziell um eine (indirekte) blutdrucksenkende Wirkung von Liraglutid, da diese aus anderen Studien bekannt ist [27]. Im weiteren Behandlungsverlauf stiegen die systolischen Blutdruckwerte in beiden Behandlungsarmen wieder an, wobei kontinuierlich ein um ca. 1,5 mmHg höherer systolischer Wert im Kontrollarm bestehen blieb. Auffällig ist, dass nach Monat 6 der mittlere Blutdruck in beiden Behandlungsgruppen bis Monat 12 wieder sprunghaft anstieg (in der Kontrollgruppe etwa auf das Ausgangsniveau), was auf einen Studieneffekt in den ersten 6 Monaten der Studie LEADER hindeutet.

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

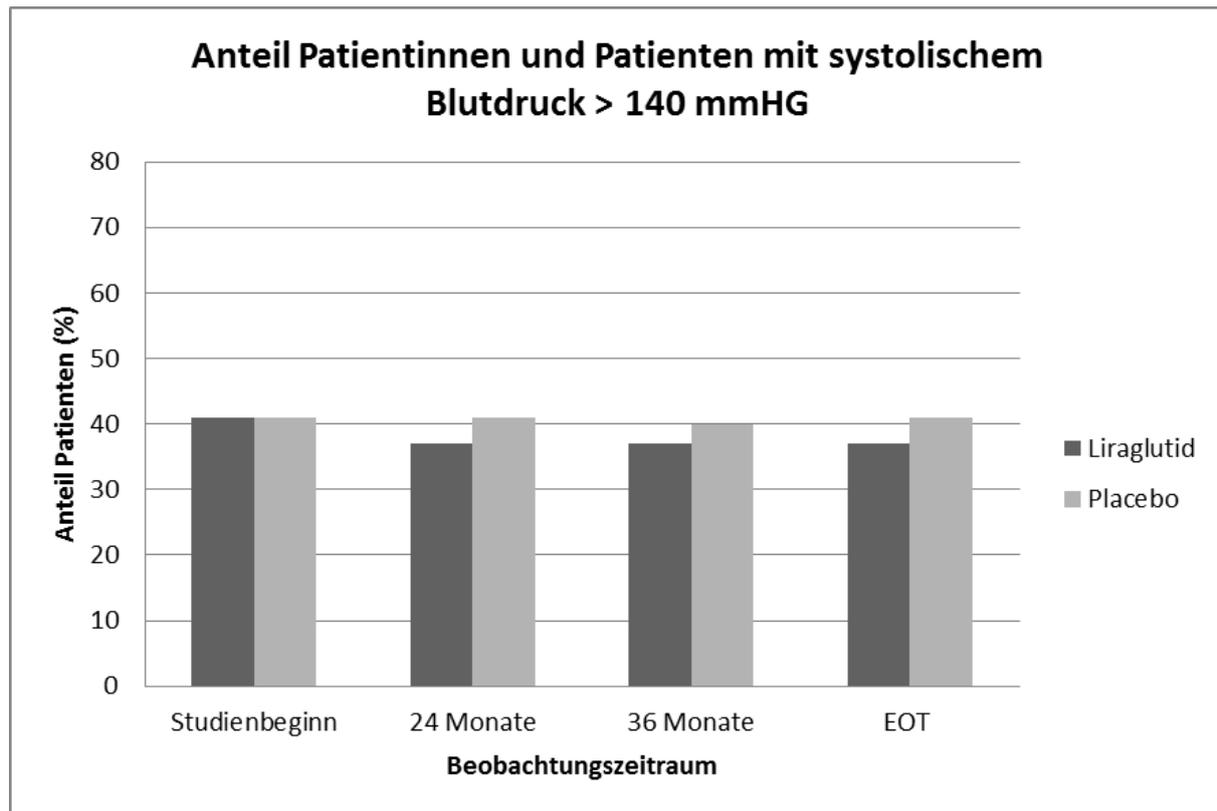
Studienziel zur Blutdrucksenkung bei vielen Patientinnen und Patienten nicht erreicht

Abbildung 4 und Abbildung 5 zeigen den geschätzten Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn, nach 24 Monaten, nach 36 Monaten und zum Behandlungsende einen systolischen Blutdruck von über 130 mmHg beziehungsweise über 140 mmHg aufwiesen.



Anmerkung: Die Abkürzung EOT (End of Treatment) bezeichnet die letzte Visite im Behandlungszeitraum der Patientin / des Patienten. Diese Visite sollte frühestens 42 Monate nach der Randomisierung der Patientin / des Patienten stattfinden. Die Berechnung basiert auf dem beobachteten Mittelwert und der Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung.

Abbildung 4: Geschätzter Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem systolischen Blutdruck von über 130 mmHg zu Studienbeginn, nach 24 Monaten, nach 36 Monaten und zum Behandlungsende



Anmerkung: Die Abkürzung EOT (End of Treatment) bezeichnet die letzte Visite im Behandlungszeitraum der Patientin / des Patienten. Diese Visite sollte frühestens 42 Monate nach der Randomisierung der Patientin / des Patienten stattfinden. Die Berechnung basiert auf dem beobachteten Mittelwert und der Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung.

Abbildung 5: Geschätzter Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem systolischem Blutdruck von über 140 mmHg zu Studienbeginn, nach 24 Monaten, nach 36 Monaten und zum Behandlungsende

Es ist ersichtlich, dass etwa 60 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen systolischen Blutdruck über 130 mmHg aufwiesen und damit oberhalb des in der Studie selbst vorgesehenen Zielwerts (< 130 mmHg) lagen. Gemäß Studienvorgaben lag damit ein Eskalationsbedarf der Blutdrucktherapie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten vor. Allerdings ist ein Zielwert von unter 130 mmHg systolisch sehr niedrig. Aber auch der von den Nationalen VersorgungsLeitlinien [23,26] empfohlene Blutdruck-Zielkorridor unter 140 mmHg wurde von einem Großteil der Patientinnen und Patienten (etwa 40 %) weder zu Studienbeginn noch über den Studienverlauf erreicht (siehe Abbildung 5).

Für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten bestand demnach zu Studienbeginn die Notwendigkeit einer Einleitung beziehungsweise Eskalation einer antihypertensiven Therapie. Die Daten im Verlauf legen jedoch nahe, dass die Vorgaben zur Erreichung der studieneigenen Zielwerte zum systolischen Blutdruck nicht ausreichend umgesetzt wurden. Dies wird gestützt durch die Angaben zur Eskalation der kardiovaskulären Therapie im Studienverlauf.

In Tabelle 19 sind die zusätzlichen kardiovaskulären Therapien gelistet, die die Patientinnen und Patienten im Verlauf der Studie LEADER erhielten.

Tabelle 19: Zusätzliche kardiovaskuläre Therapie nach Studienbeginn – LEADER

Studie	Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%) ^a	Placebo + antidiabetische Standardtherapie Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%) ^a
LEADER	N = 4668	N = 4672
Antihypertensive Therapie	1452 (31,1)	1584 (33,9)
Diuretika	851 (18,2)	1025 (21,9)
Lipidsenkende Medikamente	667 (14,3)	738 (15,8)
Thrombozytenaggregationshemmer	701 (15,0)	773 (16,5)
Antithrombotische Medikamente	601 (12,9)	615 (13,2)
a: Es konnten mehrere kardiovaskuläre Therapien in Kombination verabreicht werden. n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten		

Obwohl bei mehr als 60 % der Patientinnen und Patienten der Studienzielwert von 130 mmHg nicht erreicht wurde, erhielten gemäß den Angaben in der Studie LEADER (siehe Tabelle 19) nur circa 33 % der Patientinnen und Patienten eine Erweiterung (oder eine erstmalige) antihypertensive Therapie. Unklar ist auf der einen Seite, ob diese Eskalation bei Patientinnen und Patienten mit Eskalationsbedarf gemäß der Zielvorgabe erfolgte. Auf der anderen Seite ist jedoch auch unklar, bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten eine Wirkstoff- oder Dosis eskalation der antihypertensiven Therapie überhaupt noch sinnvoll möglich war.

Zusammenfassung

Der hohe Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf über dem systolischen Schwellenwert von 140 bzw. 130 mmHg lagen, legt nahe, dass die medikamentösen Anpassungsmöglichkeiten zur Senkung des systolischen Blutdrucks nicht ausgeschöpft wurden, um die in der Studie LEADER vorgesehene ausreichende Kontrolle der kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren sicherzustellen. Auch war die Senkung des systolischen Blutdrucks in der Interventionsgruppe durchweg stärker als in der Kontrollgruppe.

Wie bereits für die antidiabetische Standardtherapie beschrieben, ist nicht ausgeschlossen, dass auch bei der Blutdruckbehandlung unterschiedliche regionale Versorgungsstandards hierzu beigetragen haben.

7.3 Zulassungskonformer Einsatz von Liraglutid nicht gewährleistet

Wie bereits in Abschnitt 7.1 beschrieben, wurde Liraglutid entgegen den Angaben der Fachinformation zu Studienbeginn auf eine Maximaldosis von 1,8 mg täglich titriert, ohne

dass hierfür bei den Patientinnen und Patienten eine weiterhin unzureichende Blutzuckersenkung vorliegen musste. Diese Maximaldosis von 1,8 mg entsprach dem gemäß Fachinformation für Einzelfälle vorgesehenen Maximalbereich und stellt daher keine Überdosierung im engeren Sinne dar. Die einseitige forcierte Blutzuckersenkung im Interventionsarm verstärkt jedoch die durch die unzureichende Umsetzung der Studienvorgaben verursachte Ungleichbehandlung der beiden Studienarme.

Unabhängig von dieser forcierten Titration entsprachen circa 5 % der Patientinnen und Patienten der Studie LEADER nicht der Zielpopulation von Liraglutid, da die Zulassungsvoraussetzungen für die Liraglutidtherapie bei ihnen nicht erfüllt waren. Dies betrifft Patientinnen und Patienten, die Liraglutid in der Monotherapie erhielten. Dabei handelt es sich um Patientinnen und Patienten ohne antidiabetische Vorbehandlung. Die Einschlusskriterien der Studie LEADER haben nicht gewährleistet, dass für diese die Zulassungsbedingung für den Einsatz von Liraglutid in der Monotherapie (Metformin-Unverträglichkeit bzw. Gegenanzeigen gegenüber Metformin) erfüllt war.

7.4 Zusammenfassung der Limitationen der Studie LEADER

In der Gesamtschau ist für die Studie LEADER nicht erkennbar, dass die Vorgaben im Studienprotokoll zur Blutzucker- und Blutdrucksenkung ausreichend berücksichtigt wurden und die Therapie im Studienverlauf sachgerecht eskaliert wurde. Da sich die Therapieeskalation an regionalen Standards orientieren sollte, ist dies potenziell durch regionale Unterschiede in der Art und Qualität der Versorgung bedingt. Es war unter anderem nicht gewährleistet, dass eine Insulintherapie mit einem strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogramm unterstützt wurde, wie dies im Disease-Management-Programm für Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland vorgesehen ist. Zwar zeigt das Merkmal Region für den primären Endpunkt der LEADER-Studie keine Effektmodifikation. Jedoch sind die in der Studie LEADER gebildeten Regionen aufgrund der unterschiedlichen Versorgungsstandards in den einzelnen Ländern nicht geeignet einen Unterschied aufzudecken. So geht aus der Publikation Franek 2016 [15] zur Studie LEADER beispielsweise hervor, dass sich innerhalb der Region Europa die Therapie zwischen west- und osteuropäischen Staaten wesentlich unterscheidet.

Da in der Interventionsgruppe Liraglutid forciert titriert wurde, war dabei trotz identischer Vorgaben zur HbA1c-Zielwert-Erreichung und zur Optimierung der Standardtherapie für beide Behandlungsgruppen die HbA1c-Wertsenkung in der Vergleichsgruppe zu jedem Zeitpunkt der Studie deutlich geringer ausgeprägt als in der Liraglutidgruppe. Die forcierte Titration von Liraglutid wurde überdies entgegen der Angaben der Fachinformation von Liraglutid durchgeführt. Auch die Senkung des systolischen Blutdrucks war in der Interventionsgruppe durchweg stärker als in der Kontrollgruppe. Insgesamt ist unklar, ob die in der Studie beobachteten Effekte zu den kardiovaskulären Endpunkten auf Liraglutid zurückzuführen sind oder auf die unterschiedliche Behandlungsqualität in den Behandlungsgruppen. Demgegenüber ist die Hypoglykämierate in der Interventionsgruppe

trotz forcierter Titration von Liraglutid und insgesamt stärkerer Blutzuckersenkung geringer als in der Kontrollgruppe, sodass für diesen Endpunkt von einem substanzspezifischen Effekt von Liraglutid ausgegangen werden kann.

8 Fazit

Ergebnisse der Studie LEADER zu patientenrelevanten Endpunkten

Die positiven und negativen Effekte von Liraglutid zusätzlich zu einer antidiabetischen Standardtherapie, die sich aus der Studie LEADER ergeben, unterscheiden sich je nach Ausprägung einer Nierenfunktionsstörung zu Studienbeginn.

Bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² überwiegen in der Studie LEADER die Vorteile von Liraglutid in Bezug auf Mortalität, kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität, stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz (für letzteren Endpunkt nur bei Patientinnen und Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung) und symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl) die Nachteile hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse des Gastrointestinaltrakts deutlich.

Auch bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² überwiegen in der Studie LEADER die Vorteile von Liraglutid in Bezug auf Mortalität, stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz (für letzteren Endpunkt nur bei Patientinnen und Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung) und symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl) die Nachteile hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse des Gastrointestinaltrakts sowie Abbrüchen wegen SUEs oder nicht schwerwiegenden MESIs.

Konsequenzen der Limitationen der Studie LEADER für die Interpretation der Ergebnisse

Die beobachteten Vorteile von Liraglutid müssen vor dem Hintergrund der erheblichen Limitationen der Studie LEADER gesehen werden.

Es ist nicht erkennbar, dass die Vorgaben im Studienprotokoll zur Blutzucker- und Blutdrucksenkung ausreichend berücksichtigt wurden und die Therapie im Studienverlauf sachgerecht eskaliert wurde. Trotz identischer Vorgaben zur HbA1c-Zielwert-Erreichung und zur Optimierung der Standardtherapie für beide Behandlungsgruppen war die HbA1c-Wertsenkung in der Vergleichsgruppe zu jedem Zeitpunkt der Studie deutlich geringer ausgeprägt als in der Liraglutidgruppe. Auch die Senkung des systolischen Blutdrucks war in der Interventionsgruppe durchweg stärker als in der Kontrollgruppe.

Insgesamt ist unklar, ob die in der Studie beobachteten Effekte zu den kardiovaskulären Endpunkten auf Liraglutid zurückzuführen sind oder auf die unterschiedliche Behandlungsqualität in den Behandlungsgruppen. Demgegenüber ist die Hypoglykämierate in der Interventionsgruppe trotz forcierter Titration von Liraglutid und insgesamt stärkerer Blutzuckersenkung geringer als in der Kontrollgruppe, sodass für diesen Endpunkt von einem substanzspezifischen Effekt von Liraglutid ausgegangen werden kann.

9 Literatur

9.1 Liste der Dokumente zur Studie LEADER

1. Daniels GH, Hegedus L, Marso SP, Nauck MA, Zinman B, Bergenstal RM et al. LEADER 2: baseline calcitonin in 9340 people with type 2 diabetes enrolled in the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADER) trial: preliminary observations. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(5): 477-486.
2. Franek E, Rutten GEHM, Orsted DD, Baeres FMM, Mota M, Jacob S et al. Leader 8: type 2 diabetes patients: a comparison of baseline characteristics of Eastern and Western European participants with established cardiovascular disease in the LEADER trial. *J Diabetes Metab* 2016; 7(2): 646.
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322.
4. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J* 2013; 166(5): 823-830.e825.
5. Masmiquel L, Leiter LA, Vidal J, Bain S, Petrie J, Franek E et al. LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus; baseline global data from the LEADER trial. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 29.
6. Nordisk Novo. LEADER: liraglutide effect and action in diabetes; evaluation of cardiovascular outcome results; a long-term, multi-centre, international, randomised double-blind, placebo-controlled trial to determine liraglutide effects on cardiovascular events; study EX2211-3748; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2016.
7. Nordisk Novo. LEADER: liraglutide effect and action in diabetes; evaluation of cardiovascular outcome results; a long-term, multi-centre, international, randomised double-blind, placebo-controlled trial to determine liraglutide effects on cardiovascular events; study EX2211-3748; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
8. Novo Nordisk. Liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.05.2017 [Zugriff: 09.06.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01179048>.
9. Novo Nordisk. Liraglutide effect and action in diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.05.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01179048>.
10. Novo Nordisk. Victoza 6mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 08.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

11. Petrie JR, Marso SP, Bain SC, Franek E, Jacob S, Masmiquel L et al. LEADER-4: blood pressure control in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk; baseline data from the LEADER randomized trial. *J Hypertens* 2016; 34(6): 1140-1150.
12. Rutten GE, Tack CJ, Pieber TR, Comlekci A, Orsted DD, Baeres FM et al. LEADER 7: cardiovascular risk profiles of US and European participants in the LEADER diabetes trial differ. *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8: 37.
13. Satman I, Rea RR, Eriksson M, Mosenzon O, Pratley R, Baeres FM et al. LEADER-6: baseline renal function and associated factors in a high cardiovascular risk type 2 diabetes population. *J Diabetes Complicat* 2016; 30(8): 1631-1639.
14. Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, Orsted DD, Nauck MA. Amylase, lipase, and acute pancreatitis in people with type 2 diabetes treated with liraglutide: results from the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care* 05.05.2017 [Epub ahead of print].
15. Steinberg WM, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, Bergenstal RM, Mann JF et al. LEADER 3: lipase and amylase activity in subjects with type 2 diabetes; baseline data from over 9000 subjects in the LEADER trial. *Pancreas* 2014; 43(8): 1223-1231.

9.2 Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-12 [online]. 30.05.2016 [Zugriff: 21.03.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 399). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-12_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-42 [online]. 29.09.2016 [Zugriff: 21.03.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 442). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-42_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-44 [online]. 30.09.2016 [Zugriff: 21.03.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 444). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-44_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
8. Nordisk Novo. LEADER: liraglutide effect and action in diabetes; evaluation of cardiovascular outcome results; a long-term, multi-centre, international, randomised double-blind, placebo-controlled trial to determine liraglutide effects on cardiovascular events; study EX2211-3748; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2016.
9. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J* 2013; 166(5): 823-830.e825.
10. Daniels GH, Hegedus L, Marso SP, Nauck MA, Zinman B, Bergenstal RM et al. LEADER 2: baseline calcitonin in 9340 people with type 2 diabetes enrolled in the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADER) trial: preliminary observations. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(5): 477-486.
11. Steinberg WM, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, Bergenstal RM, Mann JF et al. LEADER 3: lipase and amylase activity in subjects with type 2 diabetes; baseline data from over 9000 subjects in the LEADER trial. *Pancreas* 2014; 43(8): 1223-1231.
12. Petrie JR, Marso SP, Bain SC, Franek E, Jacob S, Masmiquel L et al. LEADER-4: blood pressure control in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk; baseline data from the LEADER randomized trial. *J Hypertens* 2016; 34(6): 1140-1150.
13. Masmiquel L, Leiter LA, Vidal J, Bain S, Petrie J, Franek E et al. LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus; baseline global data from the LEADER trial. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 29.
14. Satman I, Rea RR, Eriksson M, Mosenzon O, Pratley R, Baeres FM et al. LEADER-6: baseline renal function and associated factors in a high cardiovascular risk type 2 diabetes population. *J Diabetes Complicat* 2016; 30(8): 1631-1639.
15. Franek E, Rutten GEHM, Orsted DD, Baeres FMM, Mota M, Jacob S et al. Leader 8: type 2 diabetes patients: a comparison of baseline characteristics of Eastern and Western European participants with established cardiovascular disease in the LEADER trial. *J Diabetes Metab* 2016; 7(2): 646.

16. Rutten GE, Tack CJ, Pieber TR, Comlekci A, Orsted DD, Baeres FM et al. LEADER 7: cardiovascular risk profiles of US and European participants in the LEADER diabetes trial differ. *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8: 37.
17. Nordisk Novo. LEADER: liraglutide effect and action in diabetes; evaluation of cardiovascular outcome results; a long-term, multi-centre, international, randomised double-blind, placebo-controlled trial to determine liraglutide effects on cardiovascular events; study EX2211-3748; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
18. Novo Nordisk. Liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.05.2017 [Zugriff: 09.06.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01179048>.
19. Novo Nordisk. Liraglutide effect and action in diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.05.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01179048>.
20. Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, Orsted DD, Nauck MA. Amylase, lipase, and acute pancreatitis in people with type 2 diabetes treated with liraglutide: results from the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care* 05.05.2017 [Epub ahead of print].
21. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
22. Hagen B, Groos S, Kretschmann J, Weber A, Altenhofen L. Qualitätssicherungsbericht 2014: Disease-Management-Programme in Nordrhein [online]. 12.2015 [Zugriff: 27.07.2017]. URL: https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp14.pdf.
23. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes; Langfassung; Version 4 [online]. 11.2014 [Zugriff: 09.06.2017]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.
24. Novo Nordisk. Victoza 6mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 08.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL [online]. 20.04.2017 [Zugriff: 03.07.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1401/DMP-A-RL_2017-04-20_iK-2017-07-01.pdf.
26. Hader C BW, Braun A, Dreyer M, Friedl A, Füsgen I et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter: evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG). *Diabetes und Stoffwechsel* 2004; 13(Suppl 2): 31-56.

27. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: d7771.

Anhang A – Empfehlungen zur antidiabetischen und kardiovaskulären Standardtherapie in der Studie LEADER

Blood glucose	HbA _{1c} <7.0% (individualised depending on patient)
	If HbA _{1c} >7.0%, additional HbA _{1c} measurement after 3 months. If HbA _{1c} still >7.0%, treatment should be intensified to achieve target if appropriate
Therapy	Lifestyle modifications and metformin are considered foundational therapy in most countries
	Add-on therapy to metformin: thiazolidinediones, sulphonylureas, alpha glucosidase inhibitors for intensification according to local labels (DPP-4 and other incretin-based therapies are not allowed)
	Insulin therapy should be based on local practice, including basal, basal/bolus, premix, and mealtime bolus
Blood pressure	Target: 130/80 mmHg
Antihypertensive therapy	First line therapy: ACE inhibitors or ARBs
	Based on individual patient needs: Ca ²⁺ blockers, thiazides and other drugs based on individual needs
Lipids	Target LDL: <100 mg/dL (<70 mg/dL in patients with previous cardiovascular events)
	Statins: recommended for all patients
	Second-line therapy at the investigator's discretion
Antiplatelet therapy	For patients with a prior cardiovascular event (MI, CVA, or revascularisation): Aspirin or clopidogrel (if aspirin intolerant)

Abbreviations: ACE: angiotensin converting enzyme; DPP-4: dipeptidyl peptidase-4; ARB: Angiotensin receptor blockers; CVA: cerebrovascular accident; HbA_{1c}: glycosylated haemoglobin; LDL: low density lipoprotein; MI: myocardial infarction.

Abbildung 6: Empfehlungen zur antidiabetischen und kardiovaskulären Standardtherapie in der Studie LEADER

Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie LEADER

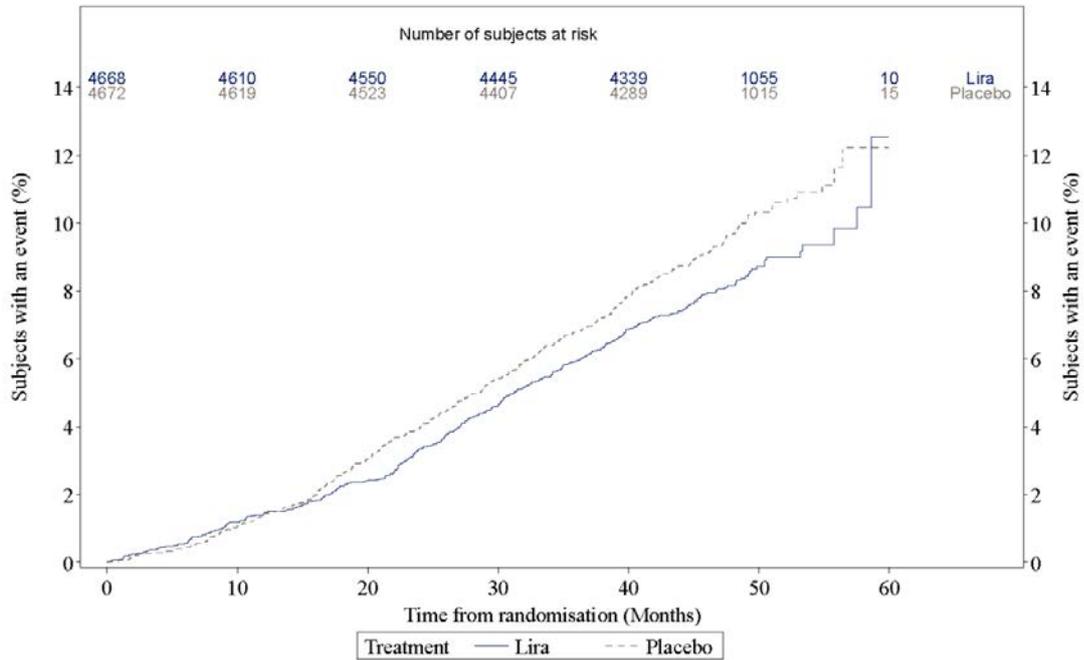


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

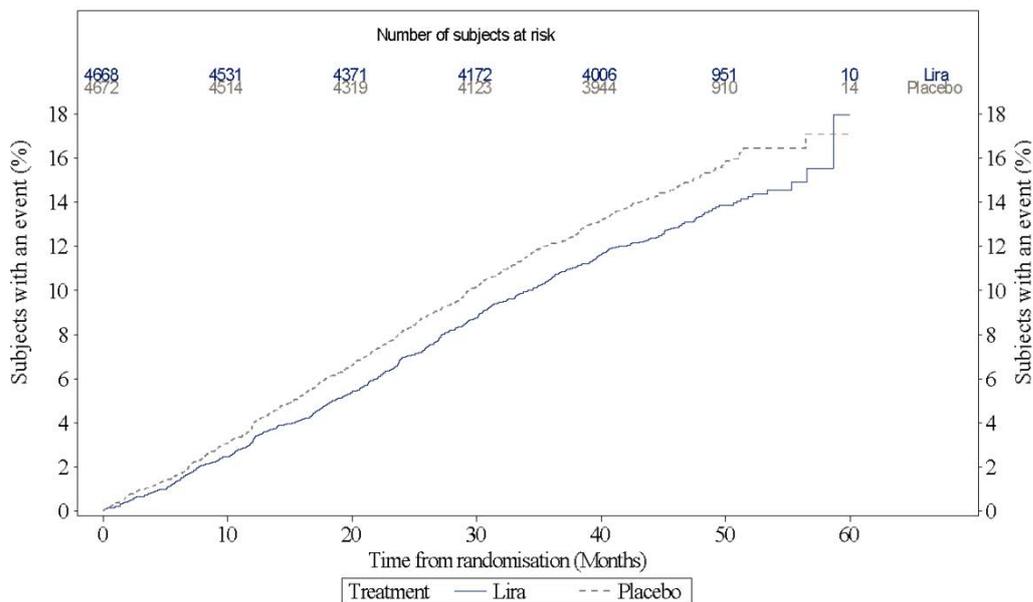


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den primären Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

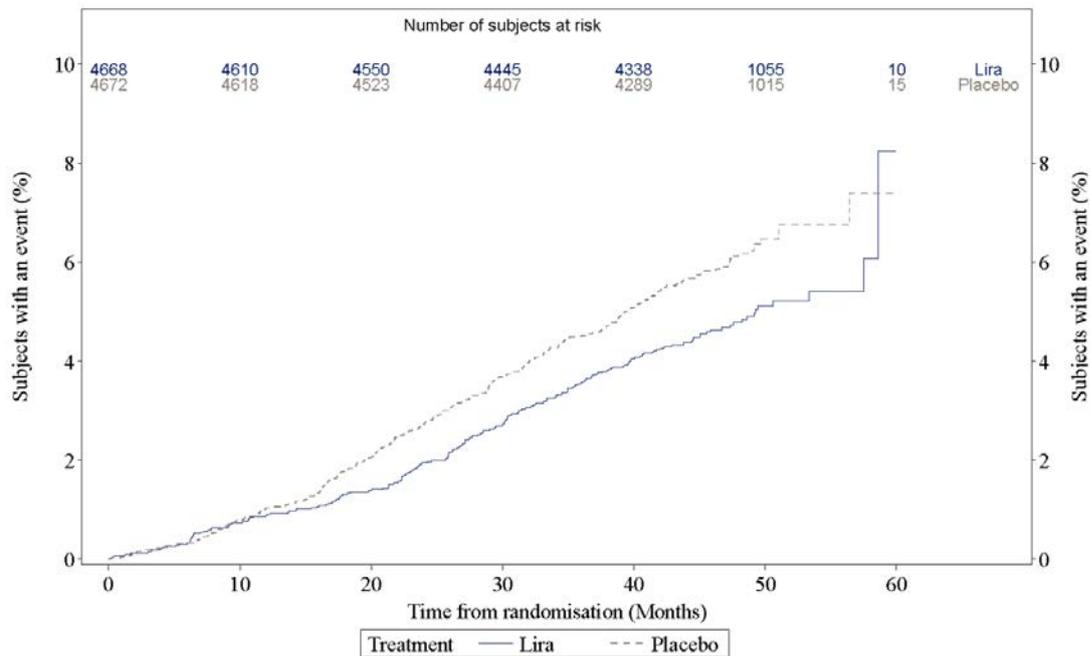


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

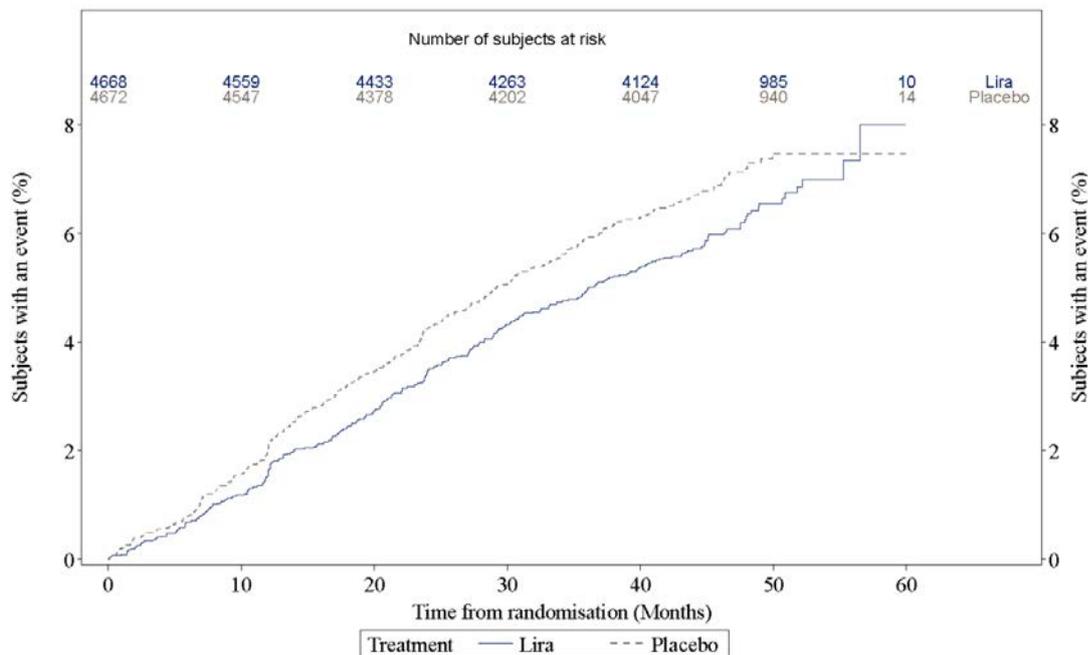


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

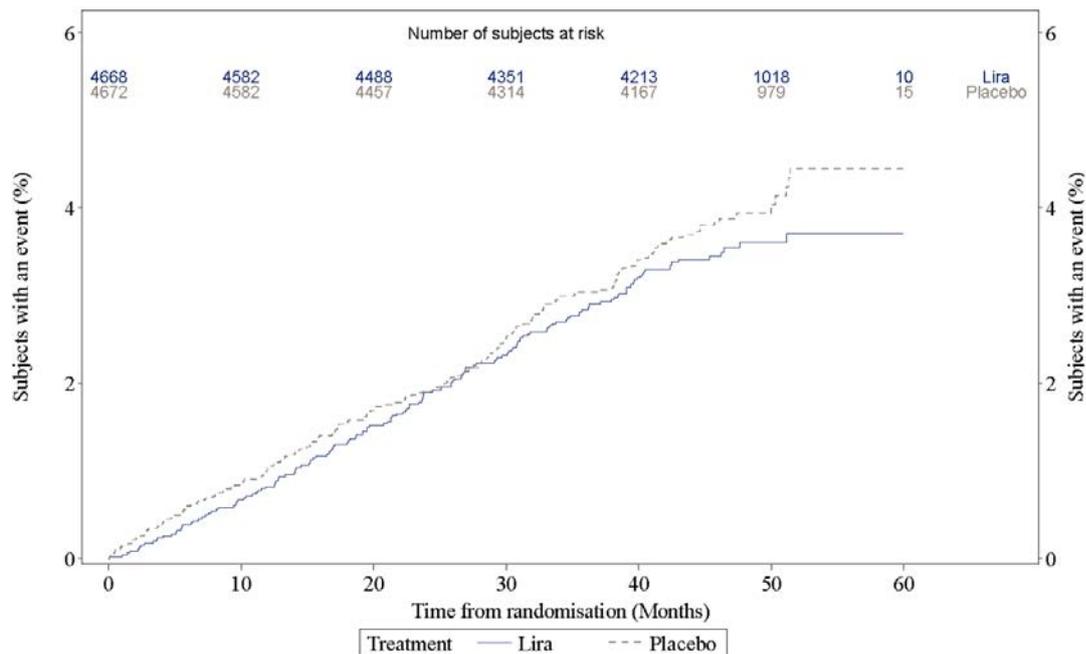


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

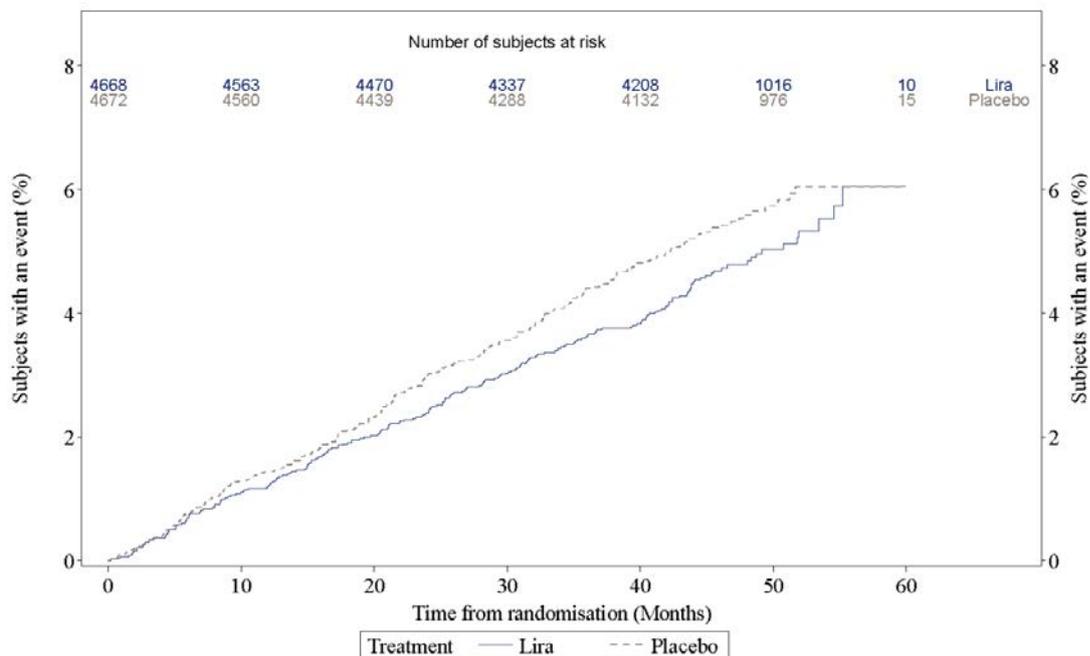


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

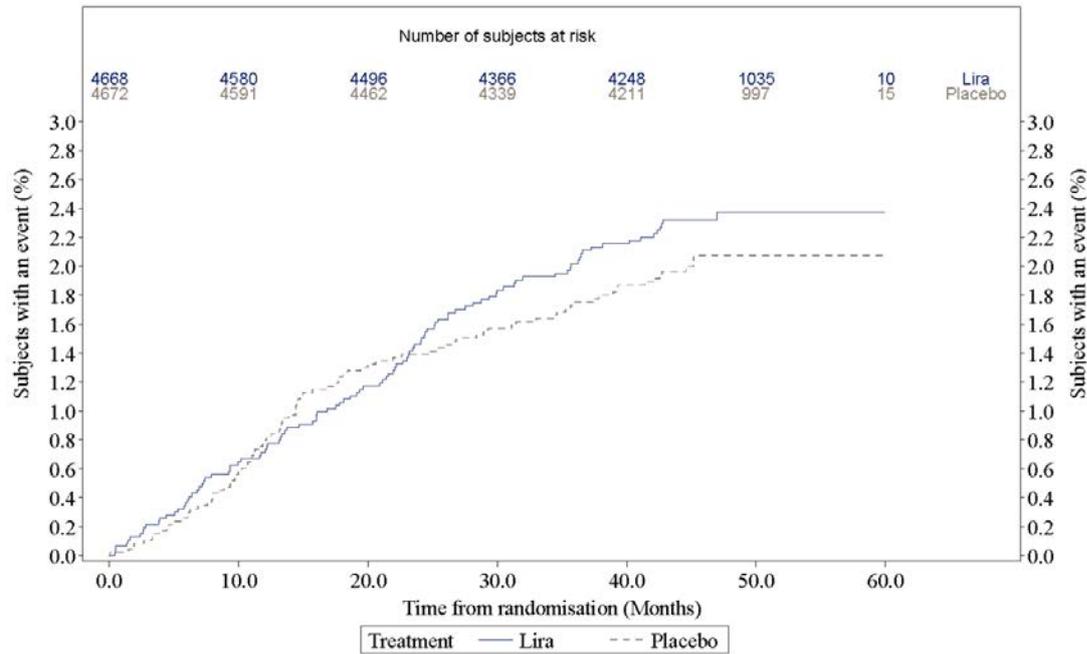


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt diabetische Retinopathie in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

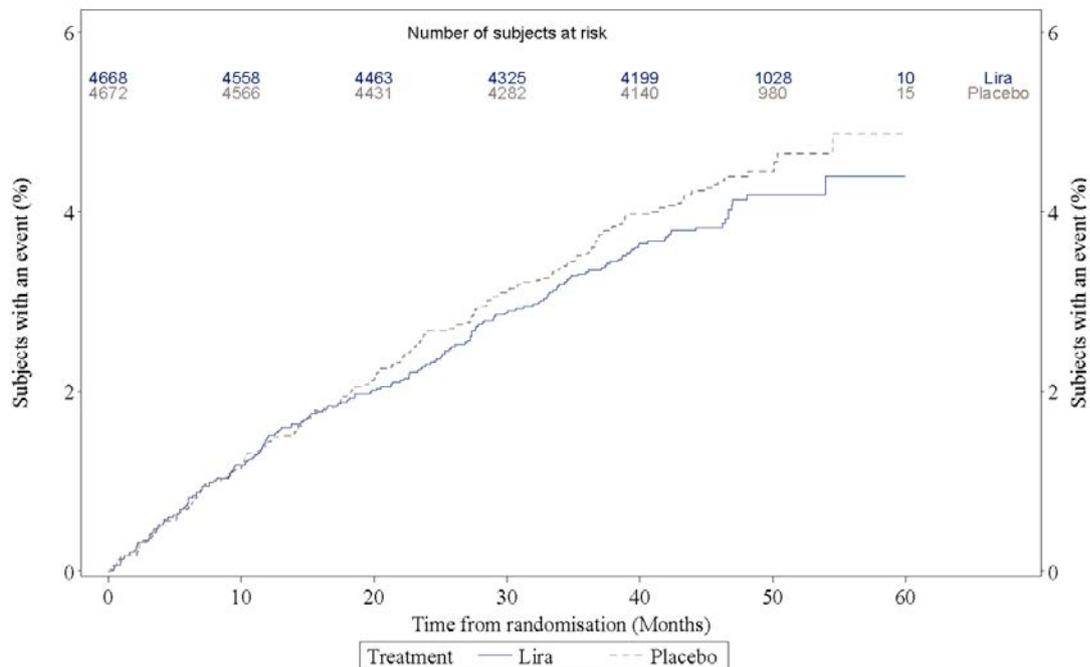


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt diabetischer Fuß in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

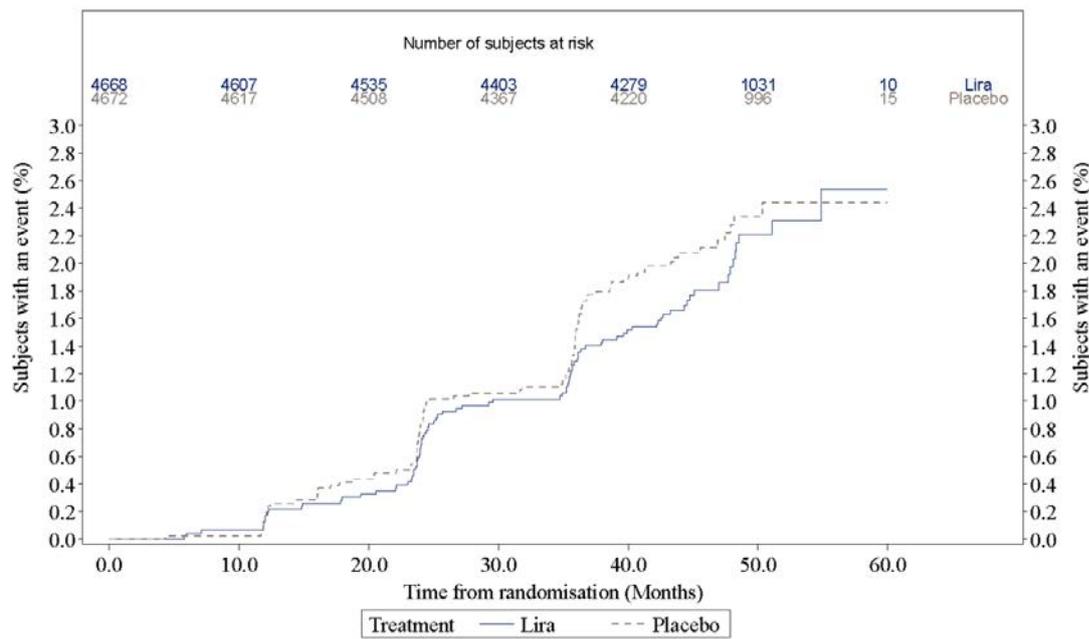


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt andauernde Verdopplung der Serumkreatinin-Konzentration und einer eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² berechnet als MDRD in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

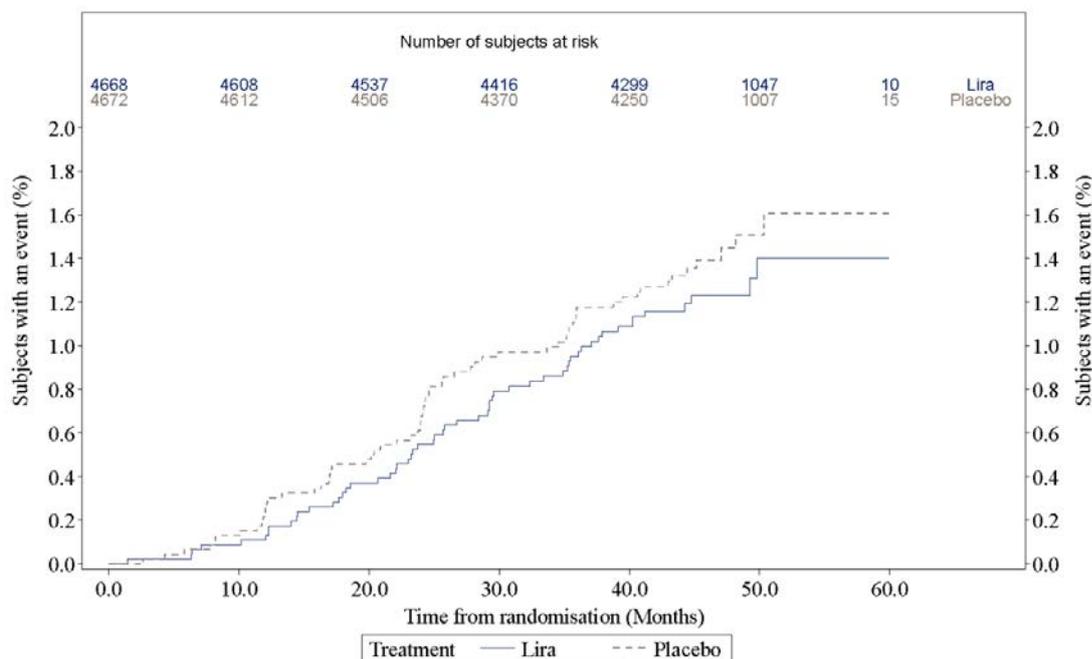


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Beginn einer dauerhaften renalen Ersatztherapie ohne akute reversible Ursache in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

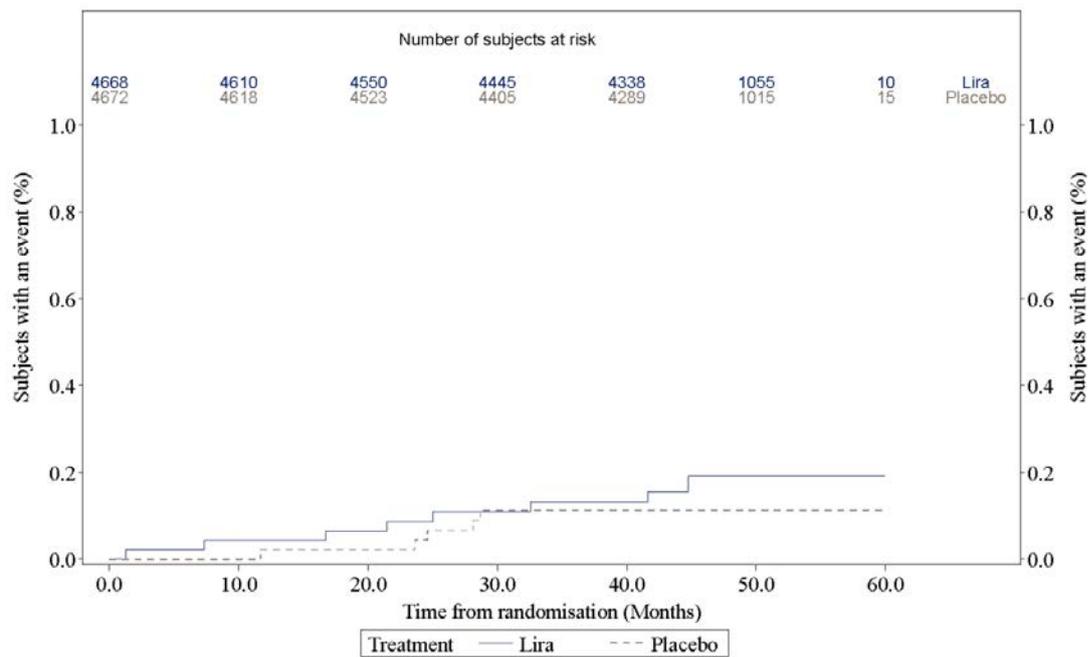


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Tod durch Nierenerkrankung in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

Anhang C – Forest Plots zu Subgruppenanalysen der Studie LEADER

Liraglutid vs. Vergleichsgruppe - kardiovaskuläres Risiko
MACE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

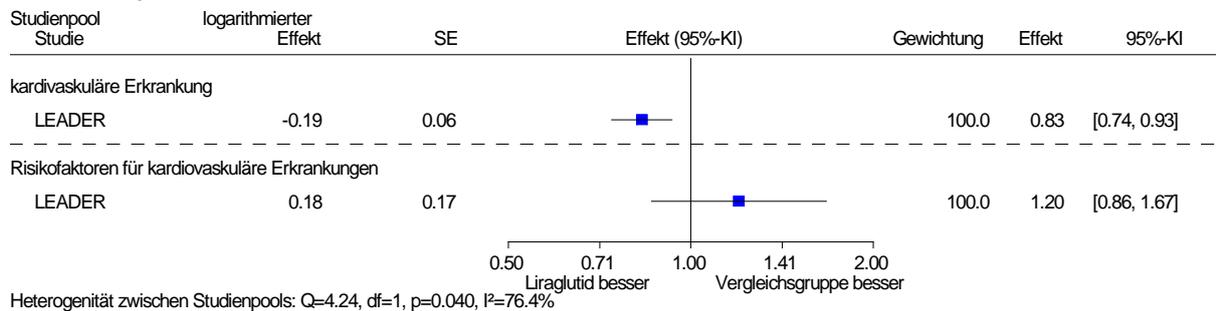


Abbildung 18: Subgruppenanalyse zum Endpunkt MACE (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) zum Merkmal kardiovaskuläres Risiko in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

Liraglutid vs. Vergleichsgruppe - Nierenfunktion eGFR
MACE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

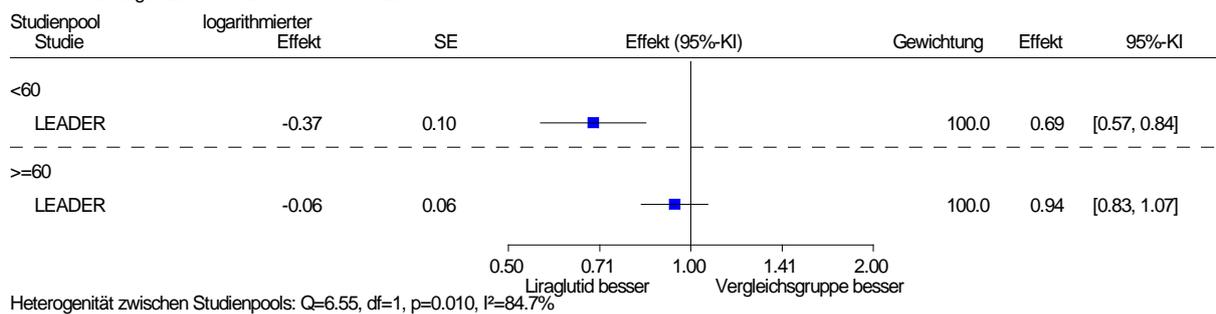


Abbildung 19: Subgruppenanalyse zum Endpunkt MACE (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) zum Merkmal Nierenfunktion eGFR (berechnet als MDRD) in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

Liraglutid vs. Vergleichsgruppe - Kreuzinteraktion
 MACE
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

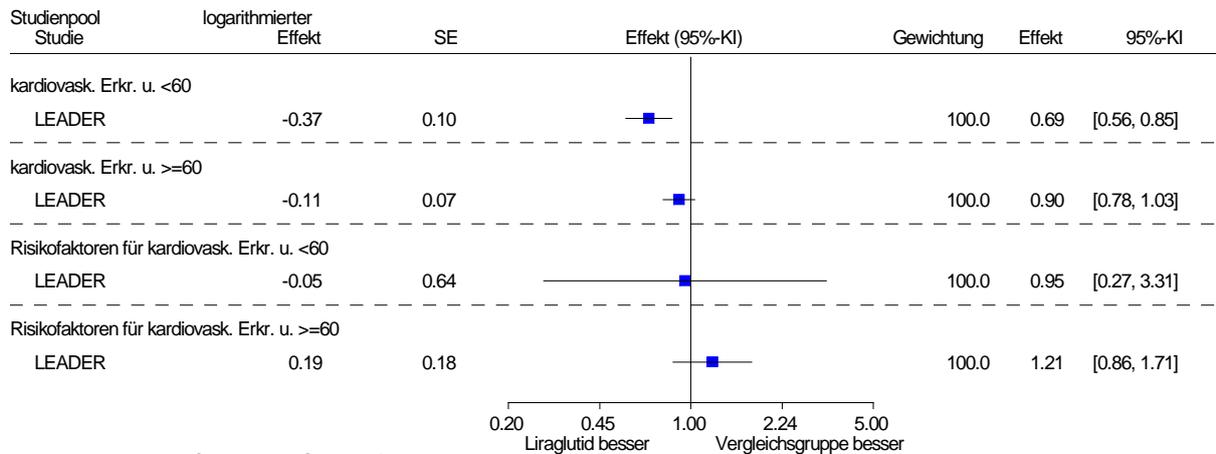


Abbildung 20: Subgruppenanalyse zum Endpunkt MACE (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall) zum Merkmal Kreuzinteraktion zwischen kardiovaskulärem Risiko und Nierenfunktion eGFR (berechnet als MDRD) in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

Liraglutid vs. Vergleichsgruppe - Nierenfunktion eGFR
 nicht-tödlicher Schlaganfall
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

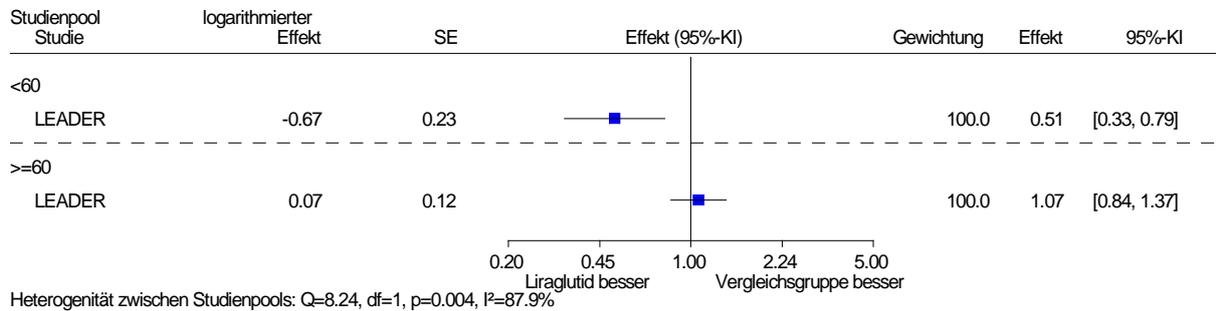


Abbildung 21: Subgruppenanalyse zum Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall zum Merkmal Nierenfunktion eGFR (berechnet als MDRD) in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

Liraglutid vs. Vergleichsgruppe - Kreuzinteraktion
 nicht-tödlicher Schlaganfall
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

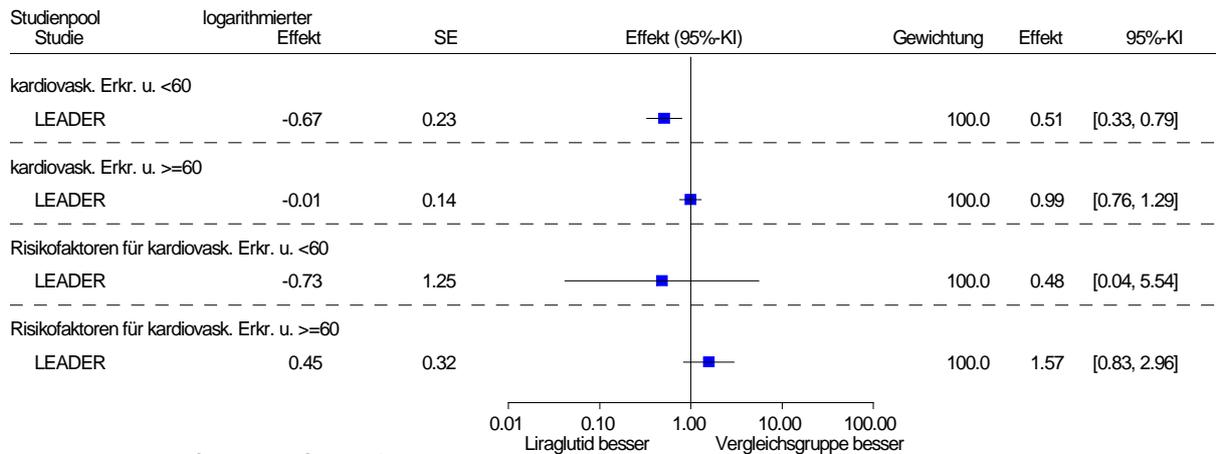


Abbildung 22: Subgruppenanalyse zum Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall zum Merkmal Kreuzinteraktion zwischen kardiovaskulärem Risiko und Nierenfunktion eGFR (berechnet als MDRD) in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

Liraglutid vs. Vergleichsgruppe - Nierenfunktion eGFR
 Schlaganfall
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

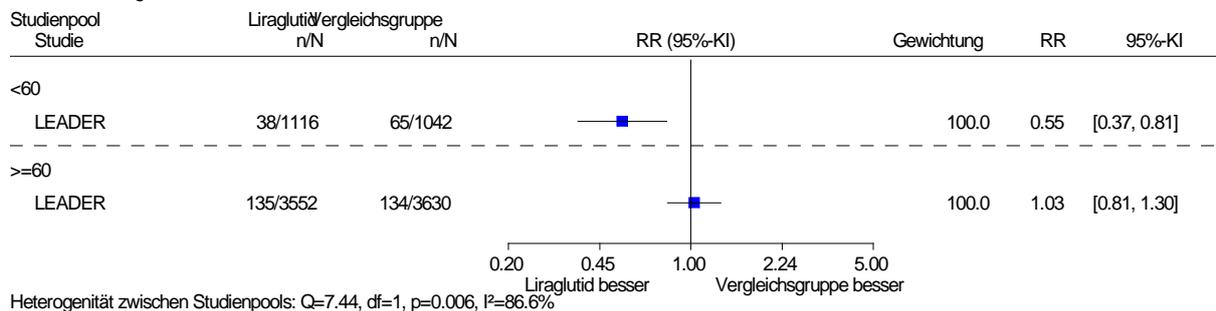


Abbildung 23: Subgruppenanalyse zum Endpunkt Schlaganfall zum Merkmal Nierenfunktion eGFR (berechnet als MDRD) in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

Liraglutid vs. Vergleichsgruppe - Kreuzinteraktion

Schlaganfall

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

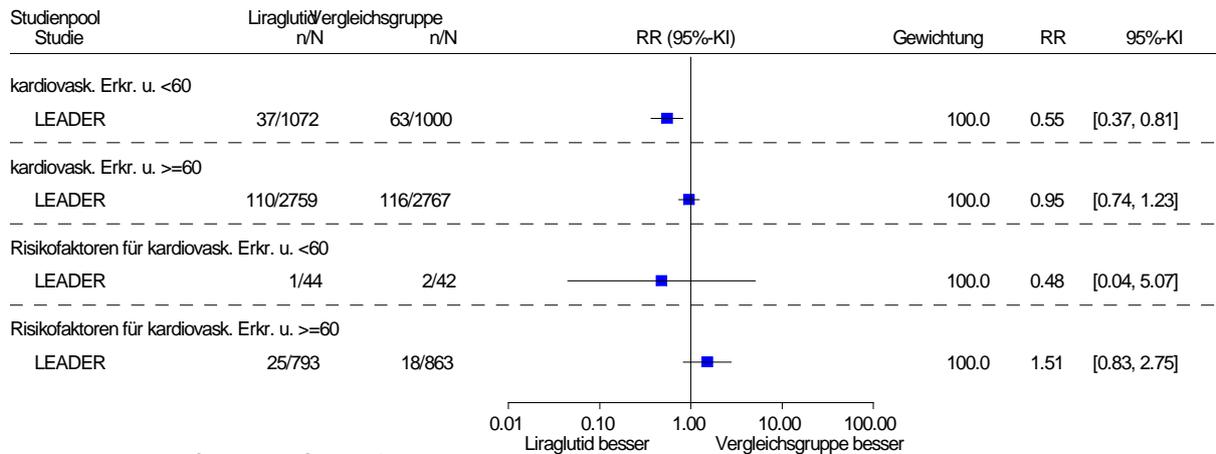


Abbildung 24: Subgruppenanalyse zum Endpunkt Schlaganfall zum Merkmal Kreuzinteraktion zwischen kardiovaskulärem Risiko und Nierenfunktion eGFR (berechnet als MDRD) in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

Liraglutid vs. Vergleichsgruppe - Nierenfunktion eGFR

Abbruch wegen SUE oder MESI

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

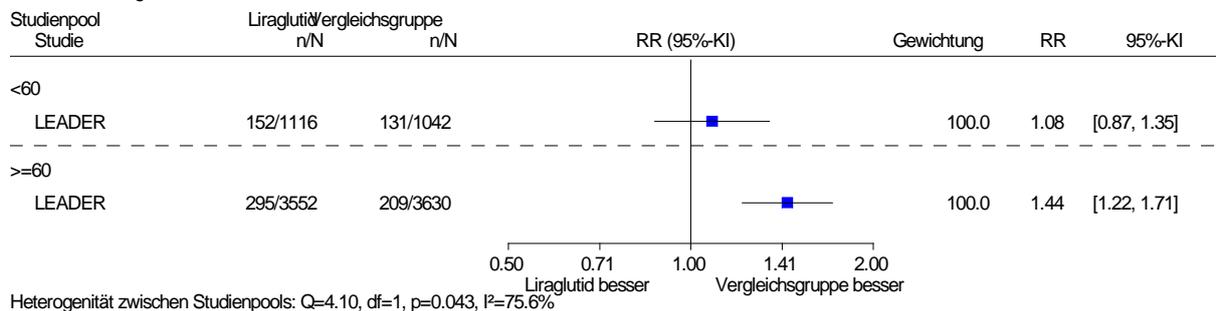


Abbildung 25: Subgruppenanalyse zum Endpunkt Abbruch wegen SUE oder MESI zum Merkmal Nierenfunktion eGFR (berechnet als MDRD) in der Studie LEADER (Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie versus Placebo + antidiabetische Standardtherapie)

Anhang D – Häufige NebenwirkungenTabelle 20: Häufige SUEs (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – LEADER

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Liraglutid N = 4668	Placebo N = 4672
LEADER		
Gesamtrate SUEs	2320 (49,7)	2354 (50,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	54 (1,2)	46 (1,0)
Herzerkrankungen	870 (18,6)	957 (20,5)
Vorhofflimmern	89 (1,9)	97 (2,1)
akuter Myokardinfarkt	155 (3,3)	187 (4,0)
Angina pectoris	93 (2,0)	93 (2,0)
Angina pectoris instabil	144 (3,1)	151 (3,2)
koronare Herzerkrankung	73 (1,6)	87 (1,9)
Myokardinfarkt	68 (1,5)	84 (1,8)
Herzinsuffizienz	115 (2,5)	137 (2,9)
Herzinsuffizienz dekompensiert	121 (2,6)	129 (2,8)
Augenerkrankungen	69 (1,5)	74 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	271 (5,8)	286 (6,1)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	227 (4,9)	255 (5,5)
Tod	55 (1,2)	47 (1,0)
Brustkorbschmerz	53 (1,1)	49 (1,0)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	45 (1,0)	63 (1,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	122 (2,6)	78 (1,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	527 (11,3)	569 (12,2)
Zellulitis	37 (0,8)	54 (1,2)
Pneumonie	133 (2,8)	141 (3,0)
Sepsis	48 (1,0)	34 (0,7)
Harnwegsinfektion	47 (1,0)	71 (1,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	224 (4,8)	240 (5,1)
Sturz	84 (1,8)	81 (1,7)
Untersuchungen	54 (1,2)	68 (1,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	184 (4,0)	245 (5,2)
Hyperglykaemie	34 (0,7)	49 (1,0)
Hypoglykaemie	44 (0,9)	75 (1,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	216 (4,6)	198 (4,2)
Osteoarthritis	75 (1,6)	64 (1,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Häufige SUEs (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – LEADER (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Liraglutid N = 4668	Placebo N = 4672
LEADER		
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	300 (6,4)	306 (6,5)
Erkrankungen des Nervensystems	372 (8,0)	383 (8,2)
apoplektischer Insult	52 (1,1)	65 (1,4)
ischaemischer Schlaganfall	50 (1,1)	54 (1,2)
transitorische ischaemische Attacke	52 (1,1)	68 (1,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	270 (5,8)	274 (5,9)
akute Nierenschädigung	108 (2,3)	94 (2,0)
chronische Nierenerkrankung	52 (1,1)	52 (1,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	56 (1,2)	40 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	213 (4,6)	255 (5,5)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	50 (1,1)	59 (1,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	100 (2,1)	116 (2,5)
diabetischer Fuss	66 (1,4)	80 (1,7)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	493 (10,6)	509 (10,9)
Einfuehrung eines Stents in eine Koronararterie	110 (2,4)	112 (2,4)
Koronararterien-Bypass	84 (1,8)	102 (2,2)
Koronarrevaskulation	120 (2,6)	132 (2,8)
perkutane Intervention an einer Koronararterie	59 (1,3)	57 (1,2)
Gefaesserkrankungen	210 (4,5)	179 (3,8)
a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs oder nicht schwerwiegende MESI (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – LEADER

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Liraglutid N = 4668	Placebo N = 4672
SOC^a		
PT^a		
LEADER		
Gesamtrate SUEs und nicht schwerwiegende MESIs	2909 (62,3)	2839 (60,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	61 (1,3)	60 (1,3)
Herzerkrankungen	935 (20,0)	1026 (22,0)
Vorhofflimmern	91 (1,9)	99 (2,1)
akutes Koronarsyndrom	39 (0,8)	56 (1,2)
akuter Myokardinfarkt	156 (3,3)	193 (4,1)
Angina pectoris	105 (2,2)	101 (2,2)
Angina pectoris instabil	159 (3,4)	164 (3,5)
koronare Herzerkrankung	76 (1,6)	90 (1,9)
Myokardinfarkt	71 (1,5)	88 (1,9)
Herzinsuffizienz	138 (3,0)	160 (3,4)
Herzinsuffizienz dekompensiert	135 (2,9)	150 (3,2)
Endokrine Erkrankungen	125 (2,7)	106 (2,3)
Augenerkrankungen	175 (3,7)	162 (3,5)
diabetische Retinopathie	84 (1,8)	74 (1,6)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	689 (14,8)	447 (9,6)
Dickdarmpolyp	94 (2,0)	68 (1,5)
Diarrhoe	89 (1,9)	31 (0,7)
Uebelkeit	175 (3,7)	44 (0,9)
Erbrechen	97 (2,1)	24 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	301 (6,4)	282 (6,0)
Tod	55 (1,2)	47 (1,0)
Brustkorbschmerz	56 (1,2)	51 (1,1)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	47 (1,0)	63 (1,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	173 (3,7)	122 (2,6)
Cholelithiasis	68 (1,5)	50 (1,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	551 (11,8)	577 (12,4)
Zellulitis	38 (0,8)	55 (1,2)
Pneumonie	134 (2,9)	141 (3,0)
Sepsis	48 (1,0)	34 (0,7)
Harnwegsinfektion	48 (1,0)	72 (1,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	262 (5,6)	278 (6,0)
Sturz	84 (1,8)	81 (1,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Häufige SUEs oder nicht schwerwiegende MESI (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – LEADER (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Liraglutid N = 4668	Placebo N = 4672
LEADER		
Untersuchungen	166 (3,6)	167 (3,6)
Calcitonin im Blut erhöht	42 (0,9)	53 (1,1)
Lipase erhöht	47 (1,0)	21 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung	273 (5,8)	310 (6,6)
Hypoglykämie	107 (2,3)	132 (2,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	239 (5,1)	212 (4,5)
Osteoarthritis	76 (1,6)	64 (1,4)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	554 (11,9)	533 (11,4)
Kolonadenom	88 (1,9)	88 (1,9)
Basalzellkarzinom	61 (1,3)	42 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems	415 (8,9)	440 (9,4)
apoplektischer Insult	55 (1,2)	70 (1,5)
ischaemischer Schlaganfall	50 (1,1)	56 (1,2)
transitorische ischaemische Attacke	63 (1,3)	86 (1,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	453 (9,7)	524 (11,2)
akute Nierenschädigung	111 (2,4)	99 (2,1)
chronische Nierenerkrankung	74 (1,6)	72 (1,5)
Nierenzyste	95 (2,0)	113 (2,4)
Proteinurie	64 (1,4)	95 (2,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	93 (2,0)	69 (1,5)
gutartige Prostatahyperplasie	49 (1,0)	31 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	242 (5,2)	294 (6,3)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	50 (1,1)	59 (1,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	264 (5,7)	265 (5,7)
diabetischer Fuss	131 (2,8)	156 (3,3)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	529 (11,3)	558 (11,9)
Koronarangioplastie	50 (1,1)	44 (0,9)
Einführung eines Stents in eine Koronararterie	119 (2,5)	126 (2,7)
Koronararterien-Bypass	86 (1,8)	108 (2,3)
Koronarrevaskulation	124 (2,7)	143 (3,1)
perkutane Intervention an einer Koronararterie	63 (1,3)	60 (1,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Häufige SUEs oder nicht schwerwiegende MESI (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – LEADER (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Liraglutid N = 4668	Placebo N = 4672
SOC^a		
PT^a		
LEADER		
Gefaesserkrankungen	214 (4,6)	181 (3,9)
a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MESI: Medical Event of Special Interest; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 22: Häufige Therapieabbrüche aufgrund von SUEs oder nicht schwerwiegenden MESIs (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – LEADER

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Liraglutid N = 4668	Placebo N = 4672
SOC^a		
PT^a		
LEADER		
Therapieabbrüche aufgrund von SUEs oder nicht schwerwiegenden MESIs	447 (9,6)	340 (7,3)
Herzerkrankungen	43 (0,9)	53 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	191 (4,1)	58 (1,2)
Uebelkeit	77 (1,6)	18 (0,4)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	47 (1,0)	50 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	36 (0,8)	46 (1,0)
a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MESI: Medical Event of Special Interest; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang E– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externer Sachverständiger sowie externer Reviewer)

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte des externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2016. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externer Sachverständiger

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Müller, Ulrich Alfons ²	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja

² Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte Version 11/2016

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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