



IQWiG-Berichte – Nr. 1032

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

Dossierbewertung

Auftrag: A20-93
Version: 1.0
Stand: 28.01.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.11.2020

Interne Auftragsnummer

A20-93

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christoph von Boxberg, Diabetes-Zentrum Düsseldorf

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Erika Penner
- Kirsten Janke
- Katharina Biester
- Gertrud Egger
- Charlotte Guddat
- Charlotte Hecker
- Tatjana Hermanns
- Matthias Maiworm
- Cornelia Rüdiger
- Sonja Schiller

Schlagwörter: Semaglutid, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung, NCT02863328, NCT02692716, NCT01720446

Keywords: Semaglutide, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment, NCT02863328, NCT02692716, NCT01720446

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	13
2.3 Fragestellung A: Semaglutid-Monotherapie	16
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	16
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16
2.4 Fragestellung B: Semaglutid in Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)	17
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	17
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	17
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	18
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	27
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	27
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	29
2.4.2.3 Ergebnisse	31
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	41
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	42
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	42
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	46
2.5 Fragestellung C: Semaglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)	48
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	48
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	48
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	48
2.6 Fragestellung D: Semaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)	49

2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	49
2.6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	49
2.6.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	49
2.7	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	49
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	51
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A-E, Abschnitt 3.2)	51
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	51
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	51
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	51
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	54
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A-E, Abschnitt 3.3).....	57
3.2.1	Behandlungsdauer	59
3.2.2	Verbrauch	59
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	60
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	60
3.2.6	Versorgungsanteile	61
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	63
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	63
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	63
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	65
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
5	Literatur	82
Anhang A	Kommentar zur zusätzlichen Fragestellung des pU und zu den Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6.....	87
A.1	Zusätzliche Fragestellung des pU (Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen kardiovaskulären Risiko).....	87
A.2	Beschreibung der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6	87
A.3	Ergebnisse der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6.....	108
A.3.1	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	119
A.3.2	Kumulative Inzidenzen.....	123
A.3.3	Forest Plots	125

Anhang B	Ergebnisse (Fragestellung B)	126
B.1	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	126
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	132

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Semaglutid	4
Tabelle 3: Semaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen.....	11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Semaglutid	14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin.....	17
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin	19
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin.....	20
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin	23
Tabelle 9: Angaben zu kardiovaskulären Erkrankungen oder Risikofaktoren bei Studieneinschluss – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin.....	24
Tabelle 10: Angaben zur antidiabetischen Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin	25
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin	26
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin	28
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin	30
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin.....	32
Tabelle 15: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin	34
Tabelle 16: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: HbA1c, Körpergewicht und BMI) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin	35
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin.....	44
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Semaglutid + Metformin im Vergleich zu Empagliflozin + Metformin.....	46
Tabelle 19: Semaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen.....	50
Tabelle 20: Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation.....	53
Tabelle 21: Semaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen.....	64

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	65
Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	66
Tabelle 24: Charakterisierung der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo	88
Tabelle 25: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo.....	90
Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo.....	94
Tabelle 27: Antidiabetische und kardiovaskuläre Medikation beim Studieneinschluss – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo.....	96
Tabelle 28: Im Studienverlauf begonnene antidiabetische Begleitmedikation (PIONEER 6) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo	101
Tabelle 29: Im Studienverlauf begonnene kardiovaskuläre Begleitmedikation (PIONEER 6) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo	104
Tabelle 30: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo.....	110
Tabelle 31: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo	112
Tabelle 32: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo.....	115
Tabelle 33: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo	117
Tabelle 34: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: HbA1c und Körpergewicht) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo.....	118
Tabelle 35: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo	120
Tabelle 36: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo.....	121
Tabelle 37: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin.....	127
Tabelle 38: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin.....	128
Tabelle 39: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin	129

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: HbA1c-Wert-Veränderung im Studienverlauf in der Studie PIONEER 6	98
Abbildung 2: Anteile Patientinnen und Patienten in der Studie PIONEER 6, die zu Studienbeginn, nach 38 Behandlungswochen bzw. zu Behandlungsende einen HbA1c-Schwellenwert von 7,0 % überschritten (eigene Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung).....	99
Abbildung 3: Anteile Patientinnen und Patienten in der Studie PIONEER 6, die zu Studienbeginn bzw. zu Behandlungsende einen systolischen Blutdruck von 140 mmHg überschritten (eigene Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung [Annahme: bei gleicher Standardabweichung zu Behandlungsende wie zu Studienbeginn] unter Annahme einer Normalverteilung)	103
Abbildung 4: Durchschnittlicher HbA1c-Wert der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn bzw. zu Behandlungsende in den Subgruppen Westeuropa bzw. Rest der Welt (PIONEER 6).....	106
Abbildung 5: Durchschnittlicher HbA1c-Wert der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn und zu Behandlungsende in den Subgruppen OECD und Rest der Welt (PIONEER 6).....	106
Abbildung 6: Durchschnittlicher HbA1c-Wert der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn bzw. zu Woche 104 in den Subgruppen Westeuropa bzw. Rest der Welt (SUSTAIN 6).....	107
Abbildung 7: Kumulative Inzidenzen zum Endpunkt Gesamtmortalität (PIONEER 6)	123
Abbildung 8: Kumulative Inzidenzen zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (PIONEER 6)	123
Abbildung 9: Kumulative Inzidenzen zum Endpunkt TIA (PIONEER 6).....	124
Abbildung 10: Kumulative Inzidenzen zum Endpunkt akute Nierenschädigung (PIONEER 6).....	124
Abbildung 11: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität.....	125
Abbildung 12: Forest Plot zum Endpunkt HbA1c	125

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BOT	basalunterstützte orale Therapie
CT	Conventional Therapy (konventionelle Therapie)
DaTraV	Datentransparenzverordnung
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information ¹
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
eGFR	Estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
FPG	Fasting Plasma Glukose (Nüchternblutzucker)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glukagon-like Peptide 1
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)
ICT	Intensified Conventional Therapy (intensivierte konventionelle Therapie)
I. E.	Internationale Einheit
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major adverse cardiovascular Event
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
M2Q	mindestens 2 Quartale
NPH	neutrales-Protamin-Hagedorn-Insulin
NYHA	New York Heart Association
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung

¹ Anmerkung der Redaktion: Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und wesentliche Funktionseinheiten des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) wurden am 26. Mai 2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.

Abkürzung	Bedeutung
PG	Plasmaglukose
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36v2	Short Form-36 Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium-Glucose-Cotransporter-2 (Natrium-Glukose-Cotransporter-2)
SMQ	Standardised MedDRA-Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	transitorische ischämische Attacke
UE	unerwünschtes Ereignis
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Semaglutid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.11.2020 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 30.10.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Dieser Nutzenbewertung lagen Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 zur subkutanen Darreichungsform von Semaglutid zugrunde (siehe Dossierbewertung A18-75 [1]). Der G-BA hat am 16.04.2020 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse veranlasst [2]. Die erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ist insbesondere darin begründet, dass mit der Studie PIONEER 6 aus dem Studienprogramm des pU für die orale Darreichungsform von Semaglutid, die am 03.04.2020 zugelassen wurde, eine weitere kardiovaskuläre Endpunktstudie zu Semaglutid im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 vorliegt [3]. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Einbezug der gesamten verfügbaren Evidenz zu Semaglutid im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2.

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [5]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Semaglutid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 30.10.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Dieser Nutzenbewertung lagen Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 zur subkutanen Darreichungsform von Semaglutid zugrunde. Der G-BA hat jetzt eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse unter Einbezug von Studien zur oralen Darreichungsform, insbesondere der kardiovaskulären Endpunktstudie PIONEER 6, veranlasst. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Einbezug aller zu beiden Darreichungsformen vorliegenden Ergebnisse auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.11.2020 übermittelt.

Fragestellung

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

- Monotherapie: Bei Patientinnen und Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist.
- Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus: Bei Patientinnen und Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 4 Fragestellungen, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Semaglutid

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
A	Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit 1 anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin^d
C	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2 anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin^e
D	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^c oder Liraglutid^c)

a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA
b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
c. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der relevanten Studien für Empagliflozin bzw. Liraglutid)
d. wenn Metformin gemäß Fachinformation kontraindiziert oder unverträglich ist
e. wenn Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid gemäß Fachinformation kontraindiziert oder unverträglich oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Bei der Benennung der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU für die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen der jeweiligen Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse Fragestellung A: Semaglutid-Monotherapie

Für die Bewertung von Semaglutid in der Monotherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist, hat der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten

vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse Fragestellung B: Semaglutid in Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)

Semaglutid in Kombination mit Metformin

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Semaglutid bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, besteht aus der Studie NN9924-4223 (nachfolgend als PIONEER 2 bezeichnet). In der Studie wird Semaglutid mit Empagliflozin verglichen, jeweils in Kombination mit Metformin.

Studiencharakteristika

Die Studie PIONEER 2 ist eine 2-armige, randomisierte, aktiv kontrollierte, unverblindete Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Es wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer mindestens 90-tägigen Vorbehandlung mit ≥ 1500 mg/Tag Metformin in unveränderter Dosierung der Blutzucker unzureichend kontrolliert war. Der Anteil des glykierten Hämoglobins (HbA1c-Wert) musste dafür zu Studienbeginn zwischen $\geq 7,0$ % und $\leq 10,5$ % liegen.

Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder hohem kardiovaskulären Risiko waren aus der Studie PIONEER 2 gemäß Studienplanung nicht grundsätzlich ausgeschlossen. Explizit ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Klasse IV nach der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation (wie gemäß Zulassung vorgesehen), sowie Patientinnen und Patienten, bei denen innerhalb von 180 Tagen vor dem Studieneinschluss ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall oder eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) aufgetreten war und Patientinnen und Patienten, für die zum Screening bereits eine koronare, eine periphere oder eine Karotis-Revaskularisation geplant war. Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, für die keines dieser Ausschlusskriterien erfüllt war, und Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko konnten in die Studie eingeschlossen werden.

In der Studie PIONEER 2 wurde der Vergleich von Semaglutid mit Empagliflozin untersucht, jeweils in Kombination mit Metformin (im Folgenden Semaglutid + Metformin bzw. Empagliflozin + Metformin). Metformin wurde dabei während der Studie in der stabilen Dosis vor Studienbeginn fortgeführt. Für die Studie wurden insgesamt 821 Patientinnen und Patienten den Behandlungen mit Semaglutid + Metformin (N = 411) oder Empagliflozin + Metformin (N = 410) randomisiert zugeteilt. Eine Stratifizierung erfolgte dabei nicht.

Die Behandlung mit Semaglutid und Empagliflozin erfolgte in der Studie PIONEER 2 im Wesentlichen entsprechend der jeweiligen Fachinformation bzw. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Primärer Endpunkt in der Studie war die Änderung des HbA1c-Werts nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Verzerrungspotenzial und zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie PIONEER 2 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2), Abbruch wegen UEs, symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose [PG] < 56 mg/dl), Genitalinfektion, Harnwegsinfektion und weitere spezifische UEs wegen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingestuft. Daher können für diese Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle anderen Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, und es können maximal Hinweise abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Akutes Koronarsyndrom

Für den Endpunkt akutes Koronarsyndrom liegen aus der Studie PIONEER 2 keine verwertbaren Daten für einen Vergleich von Semaglutid + Metformin mit Empagliflozin + Metformin vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Zerebrovaskuläres Ereignis

Für den Endpunkt zerebrovaskuläres Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin.

- Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Nierenerkrankung

Für den Endpunkt Nierenerkrankung, operationalisiert über den bevorzugten Begriff (PT) „Akute Nierenschädigung“ (schwerwiegendes UE [SUE]), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Diabetische Retinopathien

Für den Endpunkt diabetische Retinopathien liegen aus der Studie PIONEER 2 keine verwertbaren Daten für einen Vergleich von Semaglutid + Metformin mit Empagliflozin + Metformin vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für den psychischen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich insgesamt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUEs, symptomatische bestätigte Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl), schwere Hypoglykämien, akute Pankreatitis, Harnwegsinfektion, diabetische Ketoacidose

Für die Endpunkte SUEs, symptomatische bestätigte Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl), akute Pankreatitis, Harnwegsinfektion und diabetische Ketoacidose zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bzw. für den Endpunkt schwere Hypoglykämien traten in der Studie PIONEER 2 keine Ereignisse auf. Daraus ergibt sich für

diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Abbruch wegen UEs, spezifische UEs: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (darin enthalten: Übelkeit)

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (darin enthalten: Übelkeit) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin.

- Symptomatische bestätigte Hypoglykämien ($PG \leq 70$ mg/dl)

Für den Endpunkt symptomatische bestätigte Hypoglykämien ($PG \leq 70$ mg/dl) liegen aus der Studie PIONEER 2 keine verwertbaren Daten für einen Vergleich von Semaglutid + Metformin mit Empagliflozin + Metformin vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Genitalinfektion

Für den Endpunkt Genitalinfektion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für den Endpunkt Genitalinfektion ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin.

Semaglutid in Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin)

Für die Kombination von Semaglutid mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) hat der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse Fragestellung C: Semaglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)

Für die Bewertung von Semaglutid in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, hat der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse Fragestellung D: Semaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)

Für die Bewertung von Semaglutid in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, hat der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung A: Semaglutid-Monotherapie

Da für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist, keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid in dieser Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung B: Semaglutid in Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)

Semaglutid in Kombination mit Metformin

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl positive als auch negative Effekte für Semaglutid + Metformin gegenüber Empagliflozin + Metformin. Die Studie PIONEER 2 war nicht auf die Erhebung von kardiovaskulären patientenrelevanten Endpunkten ausgelegt, und ist damit dafür auch nicht geeignet. Dementsprechend basiert der positive Effekt für den Endpunkt zerebrovaskuläres Ereignis nur auf vereinzelt Patientinnen und Patienten mit Ereignis. Der positive Effekt für den Endpunkt Genitalinfektion basiert zwar auf einem größeren Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis, allerdings zeigen sich auch negative Effekte für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und das darin enthaltene PT Übelkeit mit dem Ausmaß beträchtlich. Diese Ereignisse tragen zudem maßgeblich zum negativen Effekt für den Endpunkt Abbruch wegen UEs bei.

Zusammenfassend ist für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, ein Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin gegenüber Empagliflozin + Metformin nicht belegt.

Semaglutid in Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin)

Für Semaglutid in Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) ist ein Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mangels relevanter Daten nicht belegt.

Fragestellung C: Semaglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)

Da für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid in dieser Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung D: Semaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)

Da für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid in dieser Fragestellung nicht belegt.

Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Semaglutid.

Tabelle 3: Semaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) 	Zusatznutzen nicht belegt
B	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit 1 anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin^d 	Zusatznutzen nicht belegt
C	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2 anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin^e 	Zusatznutzen nicht belegt
D	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^c oder Liraglutid^c) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. c. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der relevanten Studien für Empagliflozin bzw. Liraglutid) d. wenn Metformin gemäß Fachinformation kontraindiziert oder unverträglich ist e. wenn Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid gemäß Fachinformation kontraindiziert oder unverträglich oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Zusätzlich vom pU bearbeitete Fragestellung (Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6)

Der pU bearbeitet in seinem Dossier eine zusätzliche Fragestellung E: Semaglutid zusätzlich zu einer Standardtherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko im Vergleich zu Placebo

zusätzlich zu einer Standardtherapie. Standardtherapie definiert der pU dabei als eine dem lokalen Standard entsprechende antiglykämische Behandlung gemäß individuellen Zielen der Hochrisikopopulation sowie die individuelle Therapie der kardiovaskulären Erkrankung. Der pU legt für diese Fragestellung die Studie SUSTAIN 6 und die Studie PIONEER 6 vor. Die Studie SUSTAIN 6 hatte der pU bereits in seinem Dossier vom 30.10.2018 zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt (siehe Dossierbewertung A18-75).

Die Studie PIONEER 6 ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. Wie auch in die Studie SUSTAIN 6 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen kardiovaskulären Risiko eingeschlossen. Dabei wurde eine Behandlung mit Semaglutid zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Standardtherapie gegenüber Placebo zusätzlich zu einer antidiabetischen Standardtherapie untersucht.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko sind vom Anwendungsgebiet von Semaglutid und damit als Teilgruppe von den oben genannten Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst. Der Zusatznutzen ist daher auch für diese Teilpopulationen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Der pU legt keine solchen Auswertungen vor, die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 sind aufgrund ihrer Durchführung allerdings hierfür auch nicht geeignet.

Davon unabhängig sind diese beiden Studien aufgrund ihrer Durchführung auch für den vom pU beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht geeignet:

- Die blutzuckersenkende Behandlung war bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten inadäquat. Eine ausreichende Therapieeskalation – insbesondere im Placeboarm – ist in beiden Studien trotz bestehenden Eskalationsbedarfs der Patientinnen und Patienten nicht erkennbar. Die vorhandenen Eskalationsmöglichkeiten wurden nicht ausgeschöpft, obwohl dies gemäß Prüfplan vorgesehen war. Für die Studie SUSTAIN 6 kommt hinzu, dass die Patientinnen und Patienten unter der Vergleichstherapie während der ersten 12 Wochen der Studie systematisch untertherapiert waren.
- Der hohe Anteil hypertensiver Patientinnen und Patienten in beiden Studien, deren systolischer Blutdruck über den Studienverlauf oberhalb des Schwellenwerts von 140 mmHg lag, legt den Schluss nahe, dass die medikamentösen Anpassungsmöglichkeiten zur Senkung des systolischen Blutdruckes nicht ausgeschöpft wurden.

Bezogen auf die blutzuckersenkende Therapie wurden überdies Wirkstoffe, die der G-BA für die Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert hat (Empagliflozin, Liraglutid), in beiden Studien kaum eingesetzt.

Insgesamt kann daher für beide Aspekte (blutzuckersenkende Therapie, kardiovaskuläre Begleitbehandlung) nicht davon ausgegangen werden, dass die in der Vergleichsgruppe eingesetzte Therapie einer sachgerechten Standardtherapie entspricht.

2.2 Fragestellung

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

- Monotherapie: Bei Patientinnen und Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist.
- Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus: Bei Patientinnen und Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 4 Fragestellungen, die in Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Semaglutid

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
A	Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit 1 anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin^d
C	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2 anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin^e
D	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^c oder Liraglutid^c)

a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA
b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
c. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der relevanten Studien für Empagliflozin [6] bzw. Liraglutid [7])
d. wenn Metformin gemäß Fachinformation kontraindiziert oder unverträglich ist
e. wenn Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid gemäß Fachinformation kontraindiziert oder unverträglich oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Bei der Benennung der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU für die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen der jeweiligen Festlegung des G-BA.

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

Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU

Der pU benennt bei seiner Auswahl aus den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zunächst alle vom G-BA festgelegten Optionen. Bei seinen Angaben zur Fragestellung schränkt er die Patientenpopulationen für Fragestellungen B bis D jeweils auf Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen ein. Als Konsequenz daraus berücksichtigt er nicht die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die für Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen infrage kommen: Metformin in Kombination mit Liraglutid

(Fragestellung B), Humaninsulin in Kombination mit Empagliflozin oder Liraglutid (Fragestellung C) und die Optimierung des Humaninsulinregimes mit zusätzlicher Gabe von Empagliflozin oder Liraglutid (Fragestellung D).

Darüber hinaus geht der pU für Fragestellung B für die Intervention von einer Kombination von Semaglutid mit Metformin aus, weshalb aus seiner Sicht Humaninsulin als Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage kommt, da diese nur bei Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation geeignet ist. Für Semaglutid in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin) legt der pU keine Daten vor.

Die Einschränkung der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU sind insofern ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung, als dass in der von ihm vorgelegten Studie PIONEER 2, die Vergleichstherapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht (siehe Abschnitt 2.4). Für die Fragestellungen A, C und D liegen keine relevanten Studien vor (siehe Abschnitte 2.3, 2.5 und 2.6).

Abweichend vom Vorgehen des pU wird die für die Nutzenbewertung relevante Population nicht auf Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen begrenzt. Diese Patientinnen und Patienten sind vom Anwendungsgebiet von Semaglutid und damit als Teilgruppen in den oben genannten Fragestellungen umfasst.

Zusätzlich vom pU bearbeitete Fragestellung

Der pU bearbeitet in seinem Dossier eine zusätzliche Fragestellung E: Semaglutid zusätzlich zur Standardtherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Standardtherapie definiert der pU dabei als patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des Diabetes mellitus Typ 2 als auch der makrovaskulären Begleiterkrankungen gemäß den entsprechenden nationalen Versorgungsleitlinien. Der pU legt für diese Fragestellung die Studien PIONEER 6 [8-10] und SUSTAIN 6 [1,11-15] vor.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko sind vom Anwendungsgebiet von Semaglutid und damit als Teilgruppe von den oben genannten Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst. Der Zusatznutzen ist daher auch für diese Teilpopulation gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Der pU legt keine solchen Auswertungen vor, die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 sind aufgrund ihrer Durchführung allerdings hierfür auch nicht geeignet. Darüber hinaus sind diese Studien auch für den vom pU beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht geeignet (siehe Anhang A).

Aufgrund der Größe und der untersuchten Endpunkte (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität) werden die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 in Anhang A beschrieben.

2.3 Fragestellung A: Semaglutid-Monotherapie

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Semaglutid (Stand zum 02.09.2020)
- bibliografische Recherche zu Semaglutid (letzte Suche am 03.08.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Semaglutid (letzte Suche am 24.08.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Semaglutid (letzte Suche am 05.08.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Semaglutid (letzte Suche am 11.11.2020)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab für Fragestellung A (Semaglutid-Monotherapie) keine RCT zum direkten Vergleich von Semaglutid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Semaglutid in der Monotherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist, hat der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist, keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid in dieser Fragestellung nicht belegt. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

2.4 Fragestellung B: Semaglutid in Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Semaglutid (Stand zum 02.09.2020)
- bibliografische Recherche zu Semaglutid (letzte Suche am 03.08.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Semaglutid (letzte Suche am 24.08.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Semaglutid (letzte Suche am 05.08.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Semaglutid (letzte Suche am 11.11.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie zur Untersuchung von Semaglutid in Kombination mit Metformin identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
NN9924-4223 (PIONEER 2 ^d)	ja	ja	nein	nein ^e	ja [16,17]	ja [18,19]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
d. Die Studie wird im Folgenden mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Semaglutid bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, besteht aus der Studie NN9924-4223 (nachfolgend als PIONEER 2 bezeichnet). In der Studie wird Semaglutid mit Empagliflozin verglichen, jeweils in Kombination mit Metformin. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

Für die Kombination von Semaglutid mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) innerhalb der Fragestellung B legt der pU keine relevanten Studien vor.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PIONEER 2	RCT, unverblindet, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ stabiler Metformin-Dosis (≥ 1500 mg/Tag oder maximale tolerierte Dosis) ≥ 90 Tage vor Studieneinschluss ▪ HbA1c-Wert: $\geq 7,0$ % und $\leq 10,5$ % ▪ eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² 	Semaglutid + Metformin (N = 411 ^b) Empagliflozin + Metformin (N = 410)	Screening: 2 Wochen Behandlung: 52 Wochen (davon die ersten 8 Wochen Dosisescalation) Nachbeobachtung: 5 Wochen	108 Zentren in Argentinien, Brasilien, Griechenland, Italien, Kroatien, Polen, Russland, Serbien, Spanien, Thailand, Ungarn, USA 08/2016–03/2018 1. Datenschnitt: 02.05.2018 2. Datenschnitt: 05.07.2018	primär: Änderung des HbA1c zu Woche 26 sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. 1 Person im Interventionsarm wurde an 2 unterschiedlichen Studienzentren eingeschlossen und randomisiert. In den Auswertungen wurden nur Daten der 1. Randomisierung berücksichtigt.</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin

Studie	Intervention	Vergleich
PIONEER 2	Semaglutid 14 mg oral ^a , einmal täglich + Metformin \geq 1500 mg oral, täglich oder maximal tolerierte Dosis ^b Semaglutid-Dosiseskalation: ▪ Anfangsdosis (Woche 0 bis 4): 3 mg/Tag ▪ Eskalation (Woche 5 bis 8): 7 mg/Tag ▪ Erhaltungsdosis (ab Woche 9): 14 mg/Tag	Empagliflozin 25 mg oral ^c , einmal täglich + Metformin \geq 1500 mg oral, täglich oder maximal tolerierte Dosis ^b Empagliflozin-Dosiseskalation: ▪ Anfangsdosis (Woche 0 bis 8): 10 mg/Tag ▪ Erhaltungsdosis (ab Woche 9): 25 mg/Tag ^c
Vorbehandlung ▪ Metformin in stabiler Dosis für \geq 90 Tage vor Studieneinschluss Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ zusätzliche Medikamente zur Behandlung von Diabetes oder Adipositas innerhalb von 90 Tagen vor Studieneinschluss, ausgenommen kurzzeitige Behandlung (\leq 14 Tage) mit Insulin bei akuter Erkrankung Begleitbehandlung ▪ ab Woche 8 war bei anhaltender, inakzeptabler Hyperglykämie ^d eine Intensivierung der antidiabetischen Hintergrundtherapie und / oder die Initiierung neuer antidiabetischer Medikamente ^e erlaubt		
a. Dosisanpassungen nach Dosiseskalation während der Studie nicht erlaubt b. Beibehalten der stabilen Dosis zu Studieneinschluss; Dosisanpassung bei anhaltender, inakzeptabler Hyperglykämie oder Sicherheitsbedenken erlaubt (maximal bis zur jeweils höchsten lokal zugelassenen Dosierung) c. Für Patientinnen und Patienten, die Empagliflozin tolerierten und eine eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m ² hatten, wurde die Dosis ab Woche 9 auf eine Erhaltungsdosis von 25 mg/Tag erhöht. Eine Dosisreduktion auf 10 mg/Tag war während der Studie für Patientinnen und Patienten erlaubt, bei denen die eGFR anhaltend Werte $<$ 60 ml/min/1,73 m ² erreichte. Bei Verbesserung der eGFR konnte die Dosis während der Studie reeskaliert werden. d. je nach Zeitpunkt innerhalb der Studie definiert als: □ Woche 8 bis 13: FPG $>$ 260 mg/dl □ Woche 14 bis 25: FPG $>$ 240 mg/dl □ ab Woche 26: FPG $>$ 200 mg/dl oder HbA1c $>$ 8,5 % e. nach Einschätzung des Prüfarztes (ausgenommen GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und Amylin-Analoga im Interventionsarm bzw. SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm)		
DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FPG: Nüchternplasmaglukose; GLP-1: Glukagon-like Peptide 1; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2		

Studiencharakteristika

Die Studie PIONEER 2 ist eine 2-armige, randomisierte, aktiv kontrollierte, unverblindete Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Es wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer mindestens 90-tägigen Vorbehandlung mit \geq 1500 mg/Tag Metformin in unveränderter Dosierung der Blutzucker unzureichend kontrolliert war. Der Anteil des glykierten Hämoglobins (HbA1c-Wert) musste dafür zu Studienbeginn zwischen \geq 7,0 % und \leq 10,5 % liegen.

Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder hohem kardiovaskulären Risiko waren aus der Studie PIONEER 2 gemäß Studienplanung nicht grundsätzlich ausgeschlossen. Explizit ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Klasse IV nach der New York Heart Association(NYHA)-Klassifikation (wie gemäß Zulassung vorgesehen), sowie Patientinnen und Patienten, bei denen innerhalb von 180 Tagen vor dem Studieneinschluss ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall oder eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) aufgetreten war und Patientinnen und Patienten, für die zum Screening bereits eine koronare, eine periphere oder eine Karotis-Revaskularisation geplant war. Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, für die keines dieser Ausschlusskriterien erfüllt war, und Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko konnten in die Studie eingeschlossen werden

In der Studie PIONEER 2 wurde der Vergleich von Semaglutid mit Empagliflozin untersucht, jeweils in Kombination mit Metformin (im Folgenden Semaglutid + Metformin bzw. Empagliflozin + Metformin). Metformin wurde dabei während der Studie in der stabilen Dosis vor Studienbeginn fortgeführt. Für die Studie wurden insgesamt 821 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 den Behandlungen mit Semaglutid + Metformin (N = 411) oder Empagliflozin + Metformin (N = 410) randomisiert zugeteilt. Eine Stratifizierung erfolgte dabei nicht.

Primärer Endpunkt in der Studie war die Änderung des HbA1c-Werts nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Behandlung mit der Studienmedikation

Die Gabe von Semaglutid und Empagliflozin entsprach in der Studie PIONEER 2 größtenteils den Vorgaben der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bzw. der Fachinformation [20,21]. Sowohl für Semaglutid als auch für Empagliflozin wurde die Dosis im Studienverlauf nach einem fixen Eskalationsschema auf die jeweils zugelassene Höchstdosierung erhöht. Die zwingende Dosiserhöhung für alle Patientinnen und Patienten stellt im Vergleich zu den jeweiligen Angaben gemäß Zulassung ein forciertes Therapieregime dar. Für Semaglutid wurde die Dosis im Abstand von 4 Wochen von 3 mg/Tag über 7 mg/Tag auf die zugelassene Höchstdosierung von 14 mg/Tag gesteigert. Laut Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [21] ist eine Steigerung der täglichen Semaglutid-Dosis von 7 mg auf 14 mg als Option vorgesehen, um die glykämische Kontrolle weiter zu verbessern. Für Empagliflozin wurde die Anfangsdosis von 10 mg/Tag nach 8 Wochen bei Patientinnen und Patienten, die Empagliflozin tolerierten und eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² hatten, auf die zugelassene Höchstdosierung von 25 mg/Tag gesteigert. Laut Fachinformation [20] ist die Steigerung der täglichen Empagliflozin-Dosis auf 25 mg ebenfalls als Option vorgesehen, falls eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt wird. Angaben dazu, ob in der Studie PIONEER 2 vor Steigerung auf die Höchstdosierung eine Überprüfung

erfolgte, ob eine weitere Verbesserung der glykämischen Kontrolle bzw. eine engere Blutzuckerkontrolle für die Patientinnen und Patienten in der Studie notwendig war, liegen nicht vor.

Für die Patientinnen und Patienten der Studie PIONEER 2 war in beiden Studienarmen zusätzlich zur Studienmedikation die Fortführung ihrer jeweiligen Metformin-Therapie in einer Dosierung von ≥ 1500 mg/Tag bis hin zur lokal zugelassenen Höchstdosierung vorgesehen, die in Deutschland 3000 mg/Tag beträgt [22]. Der pU arbeitet im Dossier in Modul 4 B keine Informationen dazu auf, welche Metformin-Dosierung die Patientinnen und Patienten in der Studie PIONEER 2 erhalten haben.

Anpassungen der antidiabetischen Begleitbehandlung waren in der Studie PIONEER 2 im Anschluss an die Eskalationsphase bei anhaltenden, inakzeptablen Hyperglykämien erlaubt (siehe Tabelle 7). Die antidiabetische Begleitbehandlung sollte dabei im Ermessen des Prüfarztes sowie nach lokalen Leitlinien und Standards angepasst werden und zusätzlich zur Studienmedikation gegeben werden. Nicht erlaubt war der Einsatz von Glukagon-like Peptide 1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten, Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Inhibitoren und Amylin-Analoga im Interventionsarm bzw. Natrium-Glukose-Cotransporter-2(SGLT-2)-Inhibitoren im Vergleichsarm.

Patientencharakteristika

Tabelle 8, Tabelle 9 und Tabelle 10 zeigen die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin

Studie Charakteristikum Kategorie	Semaglutid + Metformin N = 411	Empagliflozin + Metformin N = 410
PIONEER 2		
Alter [Jahre], MW (SD)	57 (10)	58 (10)
Geschlecht [w / m], %	50 / 50	49 / 51
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	355 (86)	353 (86)
afroamerikanisch	26 (6)	33 (8)
asiatisch	28 (7)	21 (5)
andere	2 (< 1)	3 (< 1)
Region, n (%)		
Europa	221 (54)	204 (50)
Nordamerika	115 (28)	127 (31)
Südamerika	52 (13)	61 (15)
Asien	23 (6)	18 (4)
Körpergewicht [kg], MW (SD)	91,9 (20,5)	91,3 (20,1)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	32,9 (6,3)	32,8 (5,9)
Diabetesdauer [Jahre], MW (SD)	7,2 (5,8)	7,7 (6,3)
HbA1c [%], MW (SD)	8,1 (0,9)	8,1 (0,9)
HbA1c [%], n (%)		
≤ 7,5	134 (33)	131 (32)
> 7,5 – ≤ 8,0	94 (23)	98 (24)
> 8,0 – ≤ 8,5	55 (13)	58 (14)
> 8,5 – ≤ 9,0	51 (12)	47 (12)
> 9,0	77 (19)	76 (19)
FPG [mg/dl], MW (SD)	171,5 (41,8)	174,0 (45,2)
Therapieabbruch, n (%)	73 (18)	45 (11)
Studienabbruch, n (%)	12 (3)	23 (6)
BMI: Body-Mass-Index; FPG: Nüchternplasmaglukose; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Tabelle 9: Angaben zu kardiovaskulären Erkrankungen oder Risikofaktoren bei Studieneinschluss – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin

Studie Charakteristikum	Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder kardiovaskulärem Risikofaktor ^a n (%)	
	Semaglutid + Metformin N = 411	Empagliflozin + Metformin N = 410
PIONEER 2		
Ischämische Herzerkrankung	57 (14)	46 (11)
Myokardinfarkt	29 (7)	22 (5)
Perkutane koronare Intervention	28 (7)	17 (4)
Bypassoperation	8 (2)	8 (2)
Herzinsuffizienz	22 (5)	16 (4)
Linksventrikuläre systolische Dysfunktion	4 (< 1)	6 (1)
Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion	6 (1)	15 (4)
Hypertonie	298 (73)	305 (74)
Schlaganfall	10 (2)	8 (2)
Transiente ischämische Attacke	4 (< 1)	8 (2)
Periphere arterielle Erkrankung in den oberen oder unteren Extremitäten	14 (3)	19 (5)
a. Pro Patientin oder Patient konnten mehrere kardiovaskuläre Erkrankungen oder Risikofaktoren dokumentiert werden.		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 10: Angaben zur antidiabetischen Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin

Studie Charakteristikum Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit antidiabetischer Begleitmedikation n (%)	
	Semaglutid + Metformin N = 411	Empagliflozin + Metformin N = 410
PIONEER 2		
<i>Begleitmedikation zu Studienbeginn</i>		
Biguanide	411 (100)	410 (100)
Metformin	307 (75)	315 (77)
Metformin Hydrochlorid	104 (25)	95 (23)
<i>Begleitmedikation während der Studie^a</i>		
zusätzliche Medikation ^b / Notfallmedikation	52 (13) / 31 (8)	56 (14) / 44 (11)
Sulfonylharnstoffe	34 (8) / 21 (5)	41 (10) / 36 (9)
Biguanide	3 (< 1) / 3 (< 1)	9 (2) / 8 (2)
Insulin, kurz wirksam	2 (< 1) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
Insulin, intermediär wirksam	6 (1) / 3 (< 1)	1 (< 1) / 0 (0)
Insulin, lang wirksam	6 (1) / 4 (< 1)	2 (< 1) / 1 (< 1)
DPP-4-Inhibitoren	5 (1) / 0 (0)	5 (1) / 3 (< 1)
GLP-1-Rezeptoragonisten	1 (< 1) / 0 (0)	3 (< 1) / 1 (< 1)
SGLT-2-Inhibitoren	3 (< 1) / 1 (< 1)	4 (< 1) / 0 (0)
Thiazolidindione	0 (0) / 0 (0)	1 (< 1) / 0 (0)
<p>a. zusätzliche Medikation oder Intensivierung der bestehenden Medikation (Dosiserhöhung > 20 %) innerhalb der geplanten Behandlungsphase (von Randomisierung bis Woche 52); Kurzzeitige Gabe von antidiabetischen Medikamenten (≤ 21 Tage) wurde nicht als zusätzliche Medikation oder Notfallmedikation berücksichtigt.</p> <p>b. Beinhaltet sowohl Notfallmedikation, die zusätzlich zur Studienmedikation gegeben wurde, als auch Medikation, die nach vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation initiiert wurde.</p> <p>DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP-1: Glukagon-like Peptide 1; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den einzelnen Studienarmen weitgehend ausbalanciert.

Die Patientinnen und Patienten beider Studienarme waren im Mittel 58 Jahre alt. Die Hälfte der Studienpopulation beider Studienarme waren Frauen. Der HbA1c-Wert zu Studienbeginn lag in beiden Studienarmen im Mittel bei 8,1 %. Im Interventionsarm haben mit 18 % etwas mehr Patientinnen und Patienten die Studienmedikation abgebrochen als im Vergleichsarm (11 %).

Bei 73 % der Patientinnen und Patienten lag zu Studieneinschluss eine Hypertonie vor. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung lag bei 13 %.

Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen lagen jeweils bei bis zu 7 % der Patientinnen und Patienten vor.

Zusätzliche antidiabetische Medikation erhielten während der Studie insgesamt etwa 15 % der Patientinnen und Patienten. Dabei wurden am häufigsten (bei 10 % der Patientinnen und Patienten) Sulfonylharnstoffe eingesetzt. Weitere antidiabetische Medikamente wurden im Studienverlauf nur vereinzelt zusätzlich verabreicht.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
PIONEER 2	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie PIONEER 2 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das unverblindete Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - akutes Koronarsyndrom
 - zerebrovaskuläres Ereignis
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
 - Nierenerkrankung
 - diabetische Retinopathien
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - symptomatische bestätigte Hypoglykämien
 - Plasmaglukose [PG] < 56 mg/dl
 - PG ≤ 70 mg/dl
 - schwere Hypoglykämien (SUE)
 - akute Pankreatitis
 - Genitalinfektion
 - Harnwegsinfektion (bevorzugter Begriff [PT], UE)
 - diabetische Ketoacidose (PT, SUE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht. Die Endpunkte Veränderung des HbA1c-Werts, Veränderung des Körpergewichts und Veränderung des Body-Mass-Index (BMI) werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin

Studie	Endpunkte																
	Gesamtmortalität	Akutes Koronarsyndrom ^a	Zerebrovaskuläres Ereignis ^b	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	Nierenerkrankung ^c	Diabetische Retinopathien	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Symptomatische bestätigte Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl)	Symptomatische bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl)	Schwere Hypoglykämien (SUE)	Akute Pankreatitis ^d	Genitalinfektion ^e	Harnwegsinfektion (PT, UE)	Diabetische Ketoacidose (PT, SUE)	Weitere spezifische UEs ^f
PIONEER 2	ja	nein ^g	ja	ja	ja	nein ^g	ja	ja	ja	ja	nein ^h	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. umfasst folgende adjudizierte Ereignisse: akuter Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI), stiller Myokardinfarkt oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris</p> <p>b. umfasst folgende adjudizierte Ereignisse: ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, Schlaganfall mit ungeklärter Ursache oder TIA</p> <p>c. Abweichend vom pU wird für den Endpunkt die Operationalisierung über folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA) herangezogen: „Akute Nierenschädigung (PT, SUEs)“, zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.2.3. Zudem wird der Endpunkt abweichend vom pU der Kategorie Morbidität zugeordnet.</p> <p>d. Abweichend vom pU wird für den Endpunkt die Operationalisierung über adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien herangezogen: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. 3-fache Erhöhung der Serumamylase und / oder der Serumlipase und 3. charakteristische Anzeichen einer akuten Pankreatitis mittels bildgebender Verfahren; zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.2.3.</p> <p>e. Post-hoc-Analyse zu mykotischen Infektionen auf Basis einer vom pU anhand der FDA-Zulassung von Empagliflozin zusammengestellten PT / LLT-Sammlung (codiert nach MedDRA: Balanitis, Balanitis durch Candida, Balanoposthitis, Candidose der Geschlechtsorgane, Genitalinfektion, Infektion des Penis, Infektion des Urogenitaltrakts, Kolpitis bakteriell, Pilzinfektion der Geschlechtsorgane, Pilzinfektion des Urogenitaltraktes, Skrotalabszess, Vaginalinfektion, Vulvitis, Vulvovaginale Candidose, Vulvovaginale Pilzinfektion, Vulvovaginitis, Zervizitis)</p> <p>f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)“, darin enthalten: „Übelkeit (PT, UEs)“.</p> <p>g. keine geeignete Operationalisierung verfügbar; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1</p> <p>h. Der pU legt keine Auswertungen zu symptomatischen bestätigten Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl) vor, obwohl diese in der Studie PIONEER 2 erhoben wurden.</p> <p>FDA: Food and Drug Administration; LLT: Lowest Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NSTEMI: Nicht ST-Streckenhebungsinfarkt; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis</p>																	

- Der pU legt in Modul 4 B Auswertungen zum kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse vor, der zusammengesetzt ist aus den Komponenten akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläres Ereignis und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Die eingehenden Ereignisse wurden für diese Endpunkte in der Studie PIONEER 2 auf Basis der Erhebung von UEs erfasst und durch ein externes, verblindetes Komitee adjudiziert. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Komponente akutes Koronarsyndrom und damit die Auswertungen zu kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen insgesamt sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Das akute Koronarsyndrom war definiert als akuter Myokardinfarkt, stiller Myokardinfarkt oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris. Für stille Myokardinfarkte und Hospitalisierungen aufgrund von instabiler Angina Pectoris bleibt allerdings unklar, inwiefern die Ergebnisse durch Zufallsbefunde ohne Symptomatik bzw. den Versorgungskontext beeinflusst werden. Der pU liefert in Modul 4 B keine Informationen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit den einzelnen Ereignissen der Komponente akutes Koronarsyndrom. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Komponenten zerebrovaskuläres Ereignis und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz werden für die vorliegende Nutzenbewertung separat herangezogen.
- Der pU legt in Modul 4 B Auswertungen zum Endpunkt diabetische Retinopathien und assoziierte Komplikationen vor, die auf einer präspezifizierten, vom pU zusammengestellten Sammlung von PTs nach dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) basieren. Eine dezidierte Erhebung von diabetischen Retinopathien erfolgte in der Studie PIONEER 2 nicht. Eine PT-Sammlung zu diabetischen Retinopathien und assoziierten Komplikationen ist nicht geeignet, den Endpunkt diabetische Retinopathien abzubilden und wird für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht herangezogen.
- Der pU legt in Modul 4 B für in der Studie PIONEER 2 aufgetretene Hypoglykämien ausschließlich Auswertungen zu schweren Hypoglykämien vor, die als SUE erfasst wurden, und zu symptomatischen Hypoglykämien, die über einen PG-Wert von < 56 mg/dl bestätigt wurden. Zu symptomatischen Hypoglykämien, die über einen PG-Wert von ≤ 70 mg/dl bestätigt wurden, legt der pU keine Auswertungen vor, obwohl diese in der Studie PIONEER 2 ebenfalls erhoben wurden.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunkübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin

Studie	Studien-ebene	Endpunkte																
		Gesamtmortalität	Akutes Koronarsyndrom ^a	Zerebrovaskuläres Ereignis ^b	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	Nierenerkrankung ^c	Diabetische Retinopathien	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Symptomatische bestätigte Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl)	Symptomatische bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl)	Schwere Hypoglykämien (SUE)	Akute Pankreatitis ^d	Genitalinfektion ^e	Harnwegsinfektion (PT, UE)	Diabetische Ketoacidose (PT, SUE)	Weitere spezifische UEs ^f
PIONEER 2	N	N	– ^g	N	N	N	– ^g	H ^h	N	H ^h	H ^h	– ⁱ	N	N	H ^h	H ^h	N	H ^h

a. umfasst folgende adjudizierte Ereignisse: akuter Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI), stiller Myokardinfarkt oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris
b. umfasst folgende adjudizierte Ereignisse: ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, Schlaganfall mit ungeklärter Ursache oder TIA
c. Abweichend vom pU wird für den Endpunkt die Operationalisierung über folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA) herangezogen: „Akute Nierenschädigung (PT, SUEs)“, zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.2.3. Zudem wird der Endpunkt abweichend vom pU der Kategorie Morbidität zugeordnet.
d. Abweichend vom pU wird für den Endpunkt die Operationalisierung über adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien herangezogen: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. 3-fache Erhöhung der Serumamylase und / oder der Serumlipase und 3. charakteristische Anzeichen einer akuten Pankreatitis mittels bildgebender Verfahren; zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.2.3.
e. Post-hoc-Analyse zu mykotischen Infektionen auf Basis einer vom pU anhand der FDA-Zulassung von Empagliflozin zusammengestellten PT / LLT-Sammlung (Details siehe Tabelle 12)
f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)“, darin enthalten: „Übelkeit (PT, UEs)“.
g. keine geeignete Operationalisierung verfügbar; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1
h. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch
i. Der pU legt keine Auswertungen zu symptomatischen bestätigten Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl) vor, obwohl diese in der Studie PIONEER 2 erhoben wurden.

FDA: Food and Drug Administration; H: hoch; LLT: Lowest Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; NSTEMI: Nicht ST-Streckenhebungsinfarkt; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis

Für die Studie PIONEER 2 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, zerebrovaskuläres Ereignis, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Nierenerkrankung und SUEs, als niedrig eingestuft. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein, der allerdings die Ergebnisse zu den Endpunkten zerebrovaskuläres Ereignis und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz unter dem kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse zusammenfasst und das Verzerrungspotenzial nur für das Ergebnis zu diesem übergeordneten Endpunkt insgesamt bestimmt. Für den Endpunkt Nierenerkrankung zieht der pU für seine Bewertung zwar eine andere Operationalisierung heran, bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu dieser Operationalisierung allerdings ebenfalls als niedrig.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten schwere Hypoglykämien, akute Pankreatitis und diabetische Ketoacidose wird für die vorliegende Nutzenbewertung ebenfalls als niedrig eingeschätzt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Der pU stuft das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Hypoglykämien unabhängig von der Operationalisierung als hoch ein. Für den Endpunkt Pankreatitis zieht der pU für seine Bewertung eine andere Operationalisierung heran. Für die darauf beruhenden Ergebnisse bewertet der pU das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch. Den Endpunkt diabetische Ketoacidose berücksichtigt der pU in seiner Bewertung nicht und legt daher keine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt vor.

Für die Ergebnisse zu allen anderen Endpunkten (gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2, Abbruch wegen UEs, symptomatische bestätigte Hypoglykämien [PG < 56 mg/dl], Genitalinfektion, Harnwegsinfektion, und weitere spezifische UEs) wird das Verzerrungspotenzial wegen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingestuft. Dies stimmt weitgehend mit der Einschätzung des pU überein. Die Endpunkte Genitalinfektion und Harnwegsinfektion berücksichtigt der pU in seiner Bewertung allerdings nicht und legt daher keine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diese Endpunkte vor.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14, Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Semaglutid mit Empagliflozin, jeweils in Kombination mit Metformin, bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Falls nicht anders vermerkt, beziehen sich die Ergebnisse auf den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie PIONEER 2. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs finden sich in Anhang B.1.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Semaglutid + Metformin		Empagliflozin + Metformin		Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
PIONEER 2					
Mortalität					
Gesamtmortalität	410	0 (0)	409	1 (0,2)	0,33 [0,01; 8,14]; 0,371
Morbidität					
akutes Koronarsyndrom ^b			keine verwertbaren Daten ^c		
zerebrovaskuläres Ereignis ^d	411	0 (0)	410	4 (1,0)	0,11 [0,01; 2,05]; 0,046
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	411	2 (0,5)	410	1 (0,2)	2,00 [0,18; 21,92]; 0,683
Nierenerkrankung ^{e, f} diabetische Retinopathien	410	1 (0,2)	409	1 (0,2)	1,00 [0,06; 15,89] ^g ; > 0,999 ^h keine verwertbaren Daten ^c
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	410	292 (71,2)	409	284 (69,4)	–
SUEs	410	28 (6,8)	409	37 (9,0)	0,75 [0,47; 1,21]; 0,248 ^h
Abbruch wegen UEs	410	44 (10,7)	409	18 (4,4)	2,44 [1,43; 4,15]; < 0,001 ^h
symptomatische bestätigte Hypoglykämien					
PG < 56 mg/dl	410	8 (2,0)	409	7 (1,7)	1,14 [0,42; 3,11]; 0,865 ^h
PG ≤ 70 mg/dl			keine Daten verfügbar ^c		
schwere Hypoglykämien (SUE)	410	0 (0)	409	0 (0)	–
akute Pankreatitis ⁱ	410	1 (0,2)	409	1 (0,2)	1,00 [0,06; 15,89] ^g ; > 0,999 ^h
Genitalinfektion ^j	410	4 (1,0) ^k	409	31 (7,6) ^k	0,13 [0,05; 0,36] ^g ; < 0,001 ^h
Harnwegsinfektion (PT, UE)	410	11 (2,7)	409	13 (3,2)	0,84 [0,38; 1,86]; 0,753 ^h
diabetische Ketoacidose (PT, SUE) ^f	410	0 (0)	409	1 (0,2)	0,33 [0,01; 8,14] ^g ; 0,371 ^h
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	410	167 (40,7)	409	58 (14,2)	2,87 [2,20; 3,75]; < 0,001 ^h
darin enthalten: Übelkeit (PT, UEs)	410	81 (19,8)	409	10 (2,4)	8,08 [4,25; 15,36]; < 0,001 ^h

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Semaglutid + Metformin		Empagliflozin + Metformin		Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. wenn nicht anders angeben, unbedingter exakter Test (Barnard's Test). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>b. umfasst folgende adjudizierte Ereignisse: akuter Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI), stiller Myokardinfarkt oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris</p> <p>c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>d. umfasst folgende adjudizierte Ereignisse: ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, Schlaganfall mit ungeklärter Ursache oder TIA</p> <p>e. Betrachtet werden folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Akute Nierenschädigung (PT, SUEs)“.</p> <p>f. Es liegen ausschließlich Angaben zu Ereignissen vor, die innerhalb der Behandlungsphase erhoben wurden. Ereignisse nach Abbruch der Studienmedikation wurden nicht erfasst.</p> <p>g. Eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>h. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [23])</p> <p>i. adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. 3-fache Erhöhung der Serumamylase und / oder der Serumlipase und 3. charakteristische Anzeichen einer akuten Pankreatitis mittels bildgebender Verfahren</p> <p>j. Post-hoc-Analyse zu mykotischen Infektionen auf Basis einer vom pU anhand der FDA-Zulassung von Empagliflozin zusammengestellten PT / LLT-Sammlung (Details siehe Tabelle 12)</p> <p>k. eigene Berechnung aus separaten Angaben nach Geschlecht</p> <p>FDA: Food and Drug Administration; KI: Konfidenzintervall; LLT: Lowest Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht ST-Streckenhebungsinfarkt; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Semaglutid + Metformin			Empagliflozin + Metformin			Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^b	
PIONEER 2							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2 ^c							
körperlicher Summenscore (PCS)	411	50,00 (7,5)	0,44 (0,3)	410	49,31 (8,0)	1,44 (0,3)	-1,00 [-1,88; -0,12]; 0,026 Hedges' g: -0,14 [-0,28; -0,00]
psychischer Summenscore (MCS)	411	49,76 (9,0)	0,23 (0,4)	410	50,13 (9,8)	0,02 (0,4)	0,20 [-0,93; 1,33]; 0,724
körperliche Funktions- fähigkeit	411	49,04 (8,5)	0,47 (0,3)	410	49,01 (8,7)	1,09 (0,3)	-0,63 [-1,55; 0,30]
körperliche Rollenfunktion	411	49,69 (8,0)	-0,64 (0,4)	410	49,38 (8,6)	0,76 (0,4)	-1,39 [-2,40; -0,38]
körperlicher Schmerz	411	50,98 (9,4)	-0,09 (0,5)	410	49,81 (10,3)	0,96 (0,5)	-1,05 [-2,34; 0,25]
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	411	48,18 (7,9)	2,37 (0,4)	410	47,89 (8,5)	1,89 (0,4)	0,48 [-0,52; 1,48]
Vitalität	411	53,43 (8,6)	0,79 (0,4)	410	53,09 (9,1)	1,16 (0,4)	-0,37 [-1,37; 0,64]
soziale Funktions- fähigkeit	411	50,06 (8,0)	-0,33 (0,4)	410	50,25 (8,6)	-0,31 (0,4)	-0,02 [-1,17; 1,13]
emotionale Rollenfunktion	411	47,36 (10,5)	0,22 (0,5)	410	47,60 (10,4)	0,59 (0,5)	-0,37 [-1,65; 0,92]
psychisches Wohlbefinden	411	49,77 (9,1)	0,14 (0,4)	410	50,05 (10,1)	0,13 (0,4)	0,02 [-1,13; 1,16]
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Zeitpunkten nach Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MW und SE (Änderung zu Woche 52 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): ANCOVA mit Region und dem entsprechenden Wert zu Studienbeginn als Variablen. Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation.</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2</p>							

Tabelle 16: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: HbA1c, Körpergewicht und BMI) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Semaglutid + Metformin			Empagliflozin + Metformin			Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^b	
PIONEER 2							
Morbidität							
Ergänzend dargestellt							
HbA1c [%]	411	8,14 (0,9)	-1,30 (0,0)	410	8,14 (0,9)	-0,89 (0,0)	-0,40 [-0,54; -0,27]; < 0,001
Körpergewicht [kg]	411	91,93 (20,5)	-3,79 (0,3)	410	91,30 (20,1)	-3,62 (0,3)	-0,18 [-0,88; 0,53]; 0,623
BMI [kg/m ²]	411	32,9 (6,3)	-1,4 (k. A.)	410	32,8 (5,9)	-1,3 (k. A.)	-0,1 [-0,3; 0,2]; 0,489
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Zeitpunkten nach Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MW und SE (Änderung zu Woche 52 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): ANCOVA mit Region und dem entsprechenden Wert zu Studienbeginn als Variablen. Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials können für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2, Abbruch wegen UEs, symptomatische bestätigte Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl), Genitalinfektion, Harnwegsinfektion und weitere spezifische UEs maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle anderen Endpunkte können maximal Hinweise abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Operationalisierung

In der Studie PIONEER 2 wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst.

Ergebnis

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Akutes Koronarsyndrom

Für den Endpunkt akutes Koronarsyndrom liegen aus der Studie PIONEER 2 keine verwertbaren Daten für einen Vergleich von Semaglutid + Metformin mit Empagliflozin + Metformin vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für seine Bewertung Ergebnisse zum Endpunkt akutes Koronarsyndrom aus der Studie PIONEER 2 heranzieht. Auf Basis dieser Auswertungen kommt der pU für den Endpunkt akutes Koronarsyndrom aber auch zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Des Weiteren betrachtet der pU kardiovaskuläre Morbidität insgesamt und fasst darunter den kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse sowie die darin eingehenden Einzelkomponenten (akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläres Ereignis und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) zusammen. Für die kardiovaskuläre Morbidität ergibt sich aus Sicht des pU insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Zerebrovaskuläres Ereignis

Für den Endpunkt zerebrovaskuläres Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der trotz des niedrigen Verzerrungspotenzials für das Ergebnis zu diesem Endpunkt von einer eingeschränkten Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgeht, da in der Studie PIONEER 2 nur wenige zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet wurden. Der pU leitet aus diesem Grund einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für den Endpunkt zerebrovaskuläres Ereignis ab.

Des Weiteren betrachtet der pU kardiovaskuläre Morbidität insgesamt und leitet dafür einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab (siehe Beschreibung seines Vorgehens oben zum Endpunkt akutes Koronarsyndrom).

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz.

Des Weiteren betrachtet der pU kardiovaskuläre Morbidität insgesamt und leitet dafür einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab (siehe Beschreibung seines Vorgehens oben zum Endpunkt akutes Koronarsyndrom).

Nierenerkrankung

Operationalisierung

Zum Endpunkt Nierenerkrankung liegen aus der Studie PIONEER 2 Auswertungen zu verschiedenen Operationalisierungen vor. Eine davon umfasst adjudizierte Ereignisse die unter der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) „Akutes Nierenversagen“ erfasst wurden. Dabei erfolgte die Adjudizierung ausschließlich auf Basis von Laborwerten. Eines der folgenden Kriterien musste dabei erfüllt sein: Steigerung des Serum-Kreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) innerhalb von 48 Stunden; Steigerung des Serum-Kreatinins um das $\geq 1,5$ -fache des Baselinewerts, von der bekannt ist oder vermutet wird, dass sie innerhalb der vorherigen 7 Tage aufgetreten ist; Urinvolumen $< 0,5$ ml/kg/h über 6 Stunden. Die Patientenrelevanz der erhobenen Ereignisse ergibt sich daraus nicht unmittelbar. Diese Operationalisierung wird in die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht eingeschlossen.

Die andere verfügbare Operationalisierung, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird, erfasst SUEs, die unter dem PT „Akute Nierenschädigung“ aufgetreten sind. Die für dieses PT aus der Studie PIONEER 2 vorliegenden Auswertungen umfassen allerdings ausschließlich SUEs, die unter der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind. Ereignisse, die nach Abbruch der Studienmedikation aufgetreten sind, sind darin nicht enthalten. Es wird allerdings davon ausgegangen, dass sich die Anzahl der aufgetretenen Ereignisse zum PT „Akute Nierenschädigung“ (SUE) zwischen den Beobachtungszeiträumen nur geringfügig unterscheidet und das Ergebnis für diesen Endpunkt nicht maßgeblich beeinflusst wird. Dies ist darin begründet, dass zum einen unter der Behandlung mit der Studienmedikation nur vereinzelt Ereignisse für diesen Endpunkt aufgetreten sind. Zum anderen unterscheidet sich die Gesamtrate der SUEs zwischen dem gesamten Beobachtungszeitraum der Studie und dem Zeitraum unter Behandlung nur in 1 Patientin oder Patienten mit Ereignis im Interventionsarm. Daher werden für den Endpunkt Nierenerkrankung für die vorliegende Nutzenbewertung Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit SUEs des PT „Akute Nierenschädigung“ herangezogen, die unter der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind.

Ergebnis

Für den Endpunkt Nierenerkrankung, operationalisiert über das PT „Akute Nierenschädigung“ (SUE), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dieser für seine Bewertung Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit adjudizierten Ereignissen der SMQ „Akutes Nierenversagen“ heranzieht. Zudem betrachtet der pU diese Auswertungen unter der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Auf Basis der von ihm herangezogenen Operationalisierung kommt der pU auch zum Ergebnis, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Diabetische Retinopathien

Für den Endpunkt diabetische Retinopathien liegen aus der Studie PIONEER 2 keine verwertbaren Daten für einen Vergleich von Semaglutid + Metformin mit Empagliflozin + Metformin vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für seine Bewertung Ergebnisse auf Basis einer prädefinierten PT-Sammlung zu diabetischen Retinopathien und assoziierten Komplikationen aus der Studie PIONEER 2 heranzieht. Zudem ordnet der pU den Endpunkt der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zu. Auf Basis dieser Auswertungen kommt der pU auch zum Ergebnis, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für den psychischen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich insgesamt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dieser für seine Bewertung neben den Mittelwertdifferenzen zusätzlich auch Responderanalysen zu den Responsekriterien 3,8 Punkte für den körperlichen bzw. 4,6 Punkte für den psychischen Summenscore betrachtet. Unabhängig von den betrachteten Auswertungen (Mittelwertdifferenzen oder Responderanalysen) kommt der pU jeweils auch zum Ergebnis, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Symptomatische bestätigte Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl)

Für den Endpunkt symptomatische bestätigte Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Symptomatische bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl)

Für den Endpunkt symptomatische bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl) liegen aus der Studie PIONEER 2 keine verwertbaren Daten für einen Vergleich von Semaglutid + Metformin mit Empagliflozin + Metformin vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Den Endpunkt symptomatische bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl) zieht der pU in seiner Bewertung nicht heran.

Schwere Hypoglykämien

In der Studie PIONEER 2 traten für den Endpunkt schwere Hypoglykämien keine Ereignisse auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Akute Pankreatitis

Operationalisierung

Für den Endpunkt akute Pankreatitis liegen aus der Studie PIONEER 2 Auswertungen zu verschiedenen Operationalisierungen vor. Eine davon umfasst die SMQ „akute Pankreatitis“. Die andere Operationalisierung umfasst adjudizierte Ereignisse auf Basis der über die SMQ erfassten Ereignisse. Für die Adjudizierung mussten mindestens 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt sein: Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis; 3-fache Erhöhung der Serumamylase und / oder der Serumlipase; charakteristische Anzeichen einer akuten Pankreatitis mittels bildgebender Verfahren. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zu den adjudizierten Ereignissen herangezogen.

Ergebnis

Für den Endpunkt akute Pankreatitis zeigt sich auf Basis der adjudizierten Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dieser für seine Bewertung die Auswertungen zur SMQ „akute Pankreatitis“ heranzieht. Auf Basis der Auswertungen zu dieser Operationalisierung kommt der pU auch zum Ergebnis, dass ein höherer oder geringerer Schaden nicht belegt ist.

Genitalinfektion

Für den Endpunkt Genitalinfektion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für den Endpunkt Genitalinfektion ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin.

Den Endpunkt Genitalinfektion zieht der pU in seiner Bewertung nicht heran.

Harnwegsinfektion

Für den Endpunkt Harnwegsinfektion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Den Endpunkt Harnwegsinfektion zieht der pU in seiner Bewertung nicht heran.

Diabetische Ketoacidose

Operationalisierung

Für den Endpunkt diabetische Ketoacidose liegen aus der Studie PIONEER 2 ausschließlich Auswertungen zu Ereignissen vor, die unter der Behandlung mit der Studienmedikation als SUEs unter dem PT „diabetische Ketoacidose“ nach MedDRA aufgetreten sind. Ereignisse, die nach Abbruch der Studienmedikation aufgetreten sind, sind darin nicht enthalten. Es wird allerdings davon ausgegangen, dass sich die Anzahl der aufgetretenen Ereignisse zum PT „diabetische Ketoacidose“ (SUE) zwischen den Beobachtungszeiträumen nur geringfügig unterscheidet und das Ergebnis für diesen Endpunkt nicht maßgeblich beeinflusst wird. Dies ist darin begründet, dass zum einen unter der Behandlung mit der Studienmedikation nur vereinzelt Ereignisse für diesen Endpunkt aufgetreten sind. Zum anderen unterscheidet sich die Gesamtrate der SUEs zwischen dem gesamten Beobachtungszeitraum der Studie und dem Zeitraum unter Behandlung nur in 1 Patientin oder Patienten mit Ereignis im Interventionsarm. Daher werden für den Endpunkt diabetische Ketoacidose für die vorliegende Nutzenbewertung Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit SUEs des PT „diabetische Ketoacidose“ herangezogen, die unter der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind.

Ergebnis

Für den Endpunkt diabetische Ketoacidose zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Den Endpunkt diabetische Ketoacidose zieht der pU in seiner Bewertung nicht heran.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, darin enthalten: Übelkeit

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie dem darin enthaltenen Ereignis Übelkeit ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie dem darin enthaltenen Ereignis Übelkeit jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Semaglutid + Metformin im Vergleich mit Empagliflozin + Metformin.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (\leq 65 Jahre / $>$ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)

In der Studie PIONEER 2 war gemäß Studienplanung keine Untersuchung von Subgruppenmerkmalen vorgesehen. Der pU legt in Modul 4 B post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen für alle Endpunkte abgesehen von den Endpunkten Nierenerkrankung, akute Pankreatitis, Harnwegsinfektion, Genitalinfektion und diabetische Ketoacidose vor. Für den Endpunkt Genitalinfektion waren auf Basis vorliegender Daten ausschließlich Subgruppenanalysen für das Merkmal Geschlecht mittels eigener Berechnungen möglich. Für die Untersuchung des Schweregrads der Erkrankungen liegen aus der Studie PIONEER 2 keine Subgruppenanalysen zu einem geeigneten Merkmal vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die vorliegende Fragestellung wurde gemäß der oben beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [24].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens für Erwachsene, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Abbruch wegen UEs

Die Ereignisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs sind hauptsächlich auf gastrointestinale Ereignisse zurückzuführen (siehe Tabelle 39). Diese Ereignisse waren zwar überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer (siehe Tabelle 37 und Tabelle 38). Es ist allerdings unklar, welche gastrointestinalen Ereignisse (nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer) in den Endpunkt Abbruch wegen UEs eingegangen sind. Darüber hinaus liegen keine weiterführenden Informationen zur Zuordnung der Schweregradkategorie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs vor. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Genitalinfektion

Für den Endpunkt Genitalinfektion liegen keine Informationen zur Zuordnung der Schweregradkategorie vor. Daher wird der Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (darin enthalten: Übelkeit)

Die aufgetretenen Ereignisse bei dem Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (darin enthalten: Übelkeit) waren überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer. Die genannten Endpunkte werden daher der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Veränderung Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	0 % vs. 0,2 % RR: 0,33 [0,01; 8,14] p = 0,371	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
akutes Koronarsyndrom	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
zerebrovaskuläres Ereignis	0 % vs. 1,0 % RR: 0,11 [0,01; 2,05] p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: gering ^c
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	0,5 % vs. 0,2 % RR: 2,00 [0,18; 21,92] p = 0,683	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nierenerkrankung	0,2 % vs. 0,2 % RR: 1,00 [0,06; 15,89] p > 0,999	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
diabetische Retinopathien	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2		
körperlicher Summenscore (PCS)	mittlere Veränderung: 0,44 vs. 1,44 MD: -1,00 [-1,88; -0,12] p = 0,026 Hedges' g: -0,14 [-0,28; -0,00] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore (MCS)	mittlere Veränderung: 0,23 vs. 0,02 MD: 0,20 [-0,93; 1,33] p = 0,724	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	6,8 % vs. 9,0 % RR: 0,75 [0,47; 1,21] p = 0,248	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	10,7 % vs. 4,4 % RR: 2,44 [1,43; 4,15] RR: 0,41 [0,24; 0,70] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Veränderung Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
symptomatische bestätigte Hypoglykämien		
PG < 56 mg/dl	2,0 % vs. 1,7 % RR: 1,14 [0,42; 3,11] p = 0,865	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
PG ≤ 70 mg/dl	keine Daten verfügbar	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere Hypoglykämien (SUE)	0 % vs. 0 %	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
akute Pankreatitis	0,2 % vs. 0,2 % RR: 1,00 [0,06; 15,89] p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Genitalinfektion	1,0 % vs. 7,6 % RR: 0,13 [0,05; 0,36] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Harnwegsinfektion (PT, UE)	2,7 % vs. 3,2 % RR: 0,84 [0,38; 1,86] p = 0,753	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
diabetische Ketoacidose (PT, SUE)	0 % vs. 0,2 % RR: 0,33 [0,01; 8,14] p = 0,371	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	40,7 % vs. 14,2 % RR: 2,87 [2,20; 3,75] RR: 0,35 [0,27; 0,45] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
darin enthalten: Übelkeit (PT, UEs)	19,8 % vs. 2,4 % RR: 8,08 [4,25; 15,36] RR: 0,12 [0,07; 0,24] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Veränderung Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. Grundlage für die Bewertung des Ausmaßes bildet der p-Wert. Aufgrund der Nähe des p-Wertes zur Signifikanzgrenze von 0,05 wird das Ausmaß als gering eingeschätzt.</p> <p>d. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; PCS: Physical Component Summary; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Semaglutid + Metformin im Vergleich zu Empagliflozin + Metformin

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ zerebrovaskuläres Ereignis: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Genitalinfektion: Anhaltspunkt für geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs, darin enthalten: Übelkeit [PT, UEs]): jeweils Anhaltspunkt für höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl positive als auch negative Effekte für Semaglutid + Metformin gegenüber Empagliflozin + Metformin. Die Studie PIONEER 2 war

nicht auf die Erhebung von kardiovaskulären patientenrelevanten Endpunkten ausgelegt, und ist damit dafür auch nicht geeignet. Dementsprechend basiert der positive Effekt für den Endpunkt zerebrovaskuläres Ereignis nur auf vereinzelt Patientinnen und Patienten mit Ereignis. Der positive Effekt für den Endpunkt Genitalinfektion basiert zwar auf einem größeren Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis, allerdings zeigen sich auch negative Effekte für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und das darin enthaltene PT Übelkeit mit dem Ausmaß beträchtlich. Diese Ereignisse tragen maßgeblich zum negativen Effekt für den Endpunkt Abbruch wegen UEs bei.

Zusammenfassend ist für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, ein Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin gegenüber Empagliflozin + Metformin nicht belegt.

Für Semaglutid in Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) ist ein Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mangels relevanter Daten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Kombinationstherapie mit 1 anderem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Semaglutid oral gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Empagliflozin ableitet.

2.5 Fragestellung C: Semaglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Semaglutid (Stand zum 02.09.2020)
- bibliografische Recherche zu Semaglutid (letzte Suche am 03.08.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Semaglutid (letzte Suche am 24.08.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Semaglutid (letzte Suche am 05.08.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Semaglutid (letzte Suche am 11.11.2020)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab für Fragestellung C (Semaglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln [außer Insulin]) keine RCT zum direkten Vergleich von Semaglutid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Semaglutid in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, hat der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid in dieser Fragestellung nicht belegt. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

2.6 Fragestellung D: Semaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Semaglutid (Stand zum 02.09.2020)
- bibliografische Recherche zu Semaglutid (letzte Suche am 03.08.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Semaglutid (letzte Suche am 24.08.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Semaglutid (letzte Suche am 05.08.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Semaglutid (letzte Suche am 11.11.2020)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab für Fragestellung D (Semaglutid in Kombination mit Insulin [mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel]) keine RCT zum direkten Vergleich von Semaglutid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Semaglutid in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, hat der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid in dieser Fragestellung nicht belegt. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Semaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen

Frage- stellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) 	Zusatznutzen nicht belegt
B	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit 1 anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin^d 	Zusatznutzen nicht belegt
C	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2 anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin^e 	Zusatznutzen nicht belegt
D	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^c oder Liraglutid^c) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. c. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der relevanten Studien für Empagliflozin [6] bzw. Liraglutid [7]) d. wenn Metformin gemäß Fachinformation kontraindiziert oder unverträglich ist e. wenn Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid gemäß Fachinformation kontraindiziert oder unverträglich oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 nachvollziehbar und plausibel dar. Für Semaglutid liegt die Zulassung als subkutane (Injektionslösung in einem Fertigpen) [25] und orale (Tabletten) [21] Darreichungsform vor. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß Fachinformation [25] bzw. der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [21].

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

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist oder
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus [25].

Die Anwendungsgebiete für die subkutane und orale Darreichungsform [21,25] von Semaglutid sind inhaltlich als übereinstimmend zu betrachten, weichen im Wortlaut aber minimal voneinander ab (siehe Abschnitt 4.1).

Die Zielpopulation wird weiter in 4 Fragestellungen aufgeteilt (siehe Abschnitt 2.2). Der pU fügt zusätzlich eine Fragestellung E hinzu, auf welche in Abschnitt 3.1.4 näher eingegangen wird. Die Zielpopulation dieser Fragestellung beinhaltet laut pU erwachsene Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 ein therapeutischer Bedarf an neuen Antidiabetika besteht, die das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und mikrovaskuläre Komplikationen wie Nephropathien nachweislich senken, eine adäquate glykämische Kontrolle ermöglichen ohne dabei das Risiko für Hypoglykämien zu erhöhen sowie bei übergewichtigen Patientinnen und Patienten eine Gewichtsreduktion ermöglichen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU erläutert, dass nur eingeschränkt Daten zur Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 2 vorliegen. Er stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für die Fragestellungen A bis D auf den Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Dapagliflozin [26] aus dem Jahr 2019. Eine

Übersicht über die nach den einzelnen Fragestellungen differenzierten Patientenzahlen findet sich in Tabelle 20.

Bei den Fragestellungen B bis D schränkt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zusätzlich auf solche ohne hohes kardiovaskuläres Risiko ein. Er fügt eine weitere Fragestellung E hinzu, die ausschließlich Patientinnen und Patienten aus den Fragestellungen B bis D mit hohem kardiovaskulärem Risiko beinhaltet. Dem liegt die Annahme des pU zugrunde, dass Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko in der Regel nicht mit einer antidiabetischen Monotherapie, sondern mit Kombinationstherapien (einschließlich Insulin-Monotherapie) gemäß den Fragestellungen B bis D behandelt werden. Er begründet dies mit seinen klinischen Studien. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergibt sich als Summe der Patientenzahlen der einzelnen Fragestellungen. Der pU weist demnach eine kumulierte Anzahl von 2 108 000 Patientinnen und Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation aus.

Tabelle 20: Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation

Patientengruppe	GKV-Zielpopulation im Beschluss des G-BA zu Dapagliflozin [26]	Zusätzliche Einschränkung durch pU	GKV-Zielpopulation des pU
Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2			
Fragestellung A: Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	364 000	keine	364 000
Fragestellung B: Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	642 000	davon ohne hohes kardiovaskuläres Risiko (52 % ^a)	333 840
Fragestellung C: Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	440 000	davon ohne hohes kardiovaskuläres Risiko (52 % ^a)	228 800
Fragestellung D: Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	662 000	davon ohne hohes kardiovaskuläres Risiko (52 % ^a)	344 240
Fragestellung E:		Fragestellungen B bis D davon mit hohem kardiovaskulärem Risiko (48 % ^a)	837 120
Gesamt	2 108 000	Gesamt	2 108 000
a. Angaben zur Herleitung des Anteilswerts finden sich in Abschnitt 3.1.4 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der jeweiligen Patientenzahlen aus dem Beschluss des G-BA zu Dapagliflozin aus dem Jahr 2019 [26] ist nachvollziehbar, da die Zielpopulation des Wirkstoffs in den jeweiligen Fragestellungen der Zielpopulation von Semaglutid entspricht.

Der G-BA berücksichtigt in dem Beschluss zu Dapagliflozin [26] die Daten des Arbeitspapiers des IQWiG [27] zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus

Typ 2 in den entsprechenden Therapiesituationen [28]. Die Patientenzahlen basieren auf Versorgungsdaten der GKV, die vor dem Hintergrund der Datentransparenzverordnung (DaTraV) beim DIMDI ausgewertet wurden. Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass sich die im Arbeitspapier ausgewiesenen Zahlen der DaTraV-Versorgungsdaten auf das Datenjahr 2013 beziehen und damit eine eingeschränkte Aktualität aufweisen [27]. Aufgrund der zunehmenden Prävalenz in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 könnten im Betrachtungsjahr insgesamt mehr Patientinnen und Patienten in die Zielpopulation entfallen. Ferner ist darauf hinzuweisen, dass Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT) eine Zweifachkombination aus Basalinsulin und einem weiteren Antidiabetikum erhalten, sowohl in Fragestellung C als auch in Fragestellung D berücksichtigt sind. Eine mögliche Überschätzung der Patientenzahlen kann nicht ausgeschlossen werden [28].

Die Zulassung von Semaglutid [21,25] beinhaltet die Einschränkung, dass bei Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die Gabe von Semaglutid nicht empfohlen wird. Dies berücksichtigt der pU nicht, wobei es sich hier voraussichtlich um einen geringen Anteil handelt.

Bei den Fragestellungen B bis D weist der pU jeweils Patientinnen und Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko aus. Er fügt jedoch eine weitere Fragestellung E hinzu. Die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bleibt gleich (Summe der Fragestellungen A bis D gemäß Beschluss des G-BA zu Dapagliflozin [26] versus Summe der Fragestellung A plus Fragestellung B bis D ohne hohem kardiovaskuläres Risiko plus Fragestellung E, siehe Tabelle 20) und die Einschränkung führt daher für die ausgewiesene Gesamtzahl zu keiner Konsequenz. Die vom pU angegebene Größe der gesamten GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet auf Basis der im Versorgungsatlas des Zentralinstitutes für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) angegebenen Prozentpunkte für die alters- und geschlechtsadjustierte 1-Jahres-Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 der Jahre 2009 und 2015 eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate von 1,82 %. Unter Berücksichtigung dieser Wachstumsrate schätzt er die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 bis zum Jahr 2024.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 21 in Verbindung mit Tabelle 22.

Der pU liefert im Rahmen der Fragestellung E Angaben zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und beansprucht für diese Teilpopulation einen therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. In Abschnitt 3.1 (Modul 3 E) des Dossiers begründet er die Darstellung der Fragestellung E damit, dass diese Teilpopulation in seiner

Zulassung enthalten ist und er somit den Forderungen des G-BA nach Langzeitstudien unter Berücksichtigung der Population mit kardiovaskulären Risikofaktoren [29] nachkommt. Der pU operationalisiert das hohe kardiovaskuläre Risiko in Anlehnung an seine klinischen Studien als manifeste kardiovaskuläre Erkrankung oder chronische Nierenerkrankung. Er geht davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko in der Regel nicht mit einer antidiabetischen Monotherapie, sondern mit Kombinationstherapien (einschließlich Insulin-Monotherapie) gemäß den Fragestellungen B bis D behandelt werden. Zu den Anteilen der Teilpopulation an der jeweiligen Zielpopulation für die Fragestellungen B bis D liegen im Dossier die folgenden Angaben vor:

Für die Herleitung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko beschreibt der pU in Modul 3 E des Dossiers eine GKV-Routinedatenanalyse, die auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) basiert. Die Datenbank enthält laut pU anonymisierte Abrechnungsdaten, wobei die circa 4 Millionen Versicherten pro Kalenderjahr 5,6 % aller gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland repräsentieren. Der pU erläutert, dass der Datensatz den deutschen Bevölkerungsstrukturen nach Alter und Geschlecht des jeweiligen Kalenderjahrs gemäß Statistischen Bundesamt [30] entspricht. Es besteht laut pU ebenfalls eine gute Übereinstimmung mit der deutschen Gesamtbevölkerung hinsichtlich Morbiditätsfaktoren, Mortalität und Arzneimittelgebrauch [31]. Der pU erläutert, dass für die Bestimmung des Umfangs der Zielpopulation erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose gemäß der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (ICD-10-GM; hier ausschließlich der ICD-10-GM-Code E11.- „Diabetes mellitus Typ 2“) im ambulanten (gesicherte Diagnose) und / oder stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) Bereich im Zeitraum von Januar 2014 bis Dezember 2016 sowie mindestens einer Verordnung für ein Antidiabetikum mit dem Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Code² A10.- (Antidiabetika) im Zeitraum von Januar 2016 bis Dezember 2016 berücksichtigt wurden. Von diesen Patientinnen und Patienten wurden schließlich diejenigen identifiziert, die von Januar 2014 bis Dezember 2016 eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung oder chronische Nierenerkrankung hatten. Diese waren unter anderem definiert durch mindestens eine gesicherte ICD-10-GM-Diagnose eines vorangegangenen Myokardinfarkts, eines vorangegangenen Schlaganfalls oder einer TIA, einer asymptomatischen kardialen Ischämie, einer Herzinsuffizienz oder einer chronischen Nierenerkrankung \geq Grad 3.

Den aus der Routinedatenanalyse errechneten Anteilswert von 48 % wendet der pU auf die Summe der ausgewiesenen Patientenzahlen in den Fragestellungen B bis D [26] (1 744 000 Patientinnen und Patienten) an. Er ermittelt eine Anzahl von 837 120 Patientinnen und

² Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des DIMDI. [Anmerkung der Redaktion: Das BfArM und wesentliche Funktionseinheiten des DIMDI wurden am 26. Mai 2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.] Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2020 [32].

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulären Risiko in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung E.

Auf Grundlage des ermittelten Anteils von 48 % nimmt er einen Anteil von 52 % derjenigen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 an, die kein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung des Anteilswerts ist auf Basis der Angaben in Modul 3 E überwiegend nachvollziehbar. Kritische Aspekte werden im Folgenden näher ausgeführt:

Der pU identifiziert die Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in der Routinedatenanalyse ausschließlich anhand der ICD-10-GM-Diagnose E11.- „Diabetes mellitus Typ 2“ sowie mindestens einer Verordnung für ein Antidiabetikum. Es bleibt unklar, inwieweit das Vorgehen des pU alle Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in der Stichprobe berücksichtigt. Es ist beispielsweise denkbar, Patientinnen und Patienten mit ICD-10-GM-Diagnose E14.- („Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus“) ohne eine Diagnose E10.0 bis E13.0 und zusätzlich mindestens einer Verordnung eines antidiabetischen Wirkstoffs aus der ATC-Kategorie A10B (Antidiabetika, exklusive Insuline) ebenfalls als Typ-2-Diabetiker bzw. Typ-2-Diabetikerin zu klassifizieren.

Unter Berücksichtigung von mindestens 2 Quartalen (M2Q-Kriterium) in der Auswertung der Stichprobe wäre von einer genaueren Abbildung derjenigen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auszugehen, da potenzielle Fälle mit (einmaliger) Fehldiagnose oder -codierung ausgeschlossen werden können.

Der pU operationalisiert das hohe kardiovaskuläre Risiko als manifeste kardiovaskuläre Erkrankung oder chronische Nierenerkrankung. Die Operationalisierung des pU spiegelt sich in den jeweiligen Einschlusskriterien der zugehörigen klinischen Studien wider. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Definition kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. des kardiovaskulären Risikos in den Studien zu SGLT-2-Inhibitoren und den GLP-1-Rezeptoragonisten unterschiedlich sind [33], sodass bereits abweichende Anteilswerte ermittelt wurden [34-36].

Der pU berücksichtigt nicht, dass die Zulassung von Semaglutid [21,25] die Einschränkung beinhaltet, dass bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz des NYHA-Stadiums IV die Gabe von Semaglutid nicht empfohlen wird.

Insgesamt liegt der vom pU angegebene Anteilswert für Fragestellung E unter Berücksichtigung der vom pU gewählten Definition des hohen kardiovaskulären Risikos und der aufgeführten Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A-E (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für die Fragestellungen folgende Einzelwirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

a) Als Monotherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist (Fragestellung A):

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

b) Im Rahmen einer Kombinationstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Fragestellung B):

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid³ oder
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist

c) Im Rahmen einer Kombinationstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Fragestellung C):

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

³ Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten.

d) Im Rahmen einer Kombinationstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Fragestellung D):

- die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin⁴ oder Liraglutid⁴). Außerdem weist der G-BA darauf hin, dass im Rahmen einer intensivierten konventionellen Therapie die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert gilt.

Für Semaglutid liegt die Zulassung als subkutane (Injektionslösung in einem Fertigpen) [25] und orale (Tabletten) [21] Darreichungsform vor. Der pU gibt an, dass zum maßgeblichen Zeitpunkt der Dossiereinreichung ausschließlich die subkutane Darreichungsform auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar ist. Für die orale Darreichungsform liefert er keine Kostenangaben, sodass im Folgenden für Semaglutid ausschließlich die subkutane Darreichungsform dargestellt und kommentiert wird.

Der pU gibt die Kosten für die Kombinationen mit Sulfonylharnstoff in den Fragestellungen B und C als Spanne jeweils aus den niedrigsten und höchsten Kosten von Glibenclamid bzw. Glimepirid an.

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung D macht der pU für Humaninsulin als Monotherapie und Kombinationspartner anstelle von der konventionellen Insulintherapie (CT) (Mischinsulin) Angaben zu dem Neutralen-Protamin-Hagedorn[NPH]-Insulin. Dies hat keinen Einfluss auf die Kostenberechnung.

Der pU stellt die intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) für die Fragestellungen C und D dar. Da die ICT nur für Fragestellung D Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, werden ausschließlich diese Angaben dargestellt und kommentiert.

Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die Angaben des pU zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien Metformin + Liraglutid für Fragestellung B sowie Humaninsulin + Empagliflozin und Humaninsulin + Liraglutid für die Fragestellungen C und D in Modul 3 E des Dossiers befinden.

In Modul 3 E des Dossiers befinden sich weiterhin Angaben zu den Kombinationen ICT + Empagliflozin sowie ICT + Liraglutid. Hierbei ist anzumerken, dass im Rahmen einer ICT die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert angesehen wird.

⁴ Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [20,25,37-43].

Da in den Fachinformationen [20,25,37-43] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Semaglutid ist gemäß Fachinformation eine Behandlung 1-mal wöchentlich vorgesehen [25]. Der pU rundet die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf volle Zyklen ab und veranschlagt 52 Behandlungen pro Jahr. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine geringfügig abweichende Anzahl der Behandlungen pro Jahr von 52,1.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch – ausgenommen von Humaninsulin – sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [20,25,37,38,42,43].

Der Verbrauch von Humaninsulin (NPH-Insulin), der CT (Mischinsulin) und der ICT richtet sich nach dem Körpergewicht [39-41]. Für seine Berechnungen legt der pU ein durchschnittliches Körpergewicht von 90 kg für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugrunde. Stattdessen ist das indikationsübergreifende durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [44] heranzuziehen.

Für Humaninsulin (NPH-Insulin) und der CT (Mischinsulin) veranschlagt der pU zudem einen Verbrauch pro Behandlungstag von 1,0 Internationalen Einheiten (I. E.) pro kg Körpergewicht. Er vernachlässigt die ebenfalls gemäß Fachinformation [39,40] angegebene Untergrenze des Verbrauchs pro Behandlungstag von 0,5 I. E. pro kg Körpergewicht. Im Rahmen der ICT setzt der pU für Humaninsulin (NPH- und Bolusinsulin) anstelle von 0,2 I. E. pro kg Körpergewicht jeweils einen Verbrauch von 0,4 I. E. pro kg Körpergewicht pro Behandlungstag als Untergrenze an. Die Angaben des pU zum Verbrauch von Humaninsulin stellen insgesamt eine Überschätzung dar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten für Semaglutid sowie den Einzelkomponenten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2020 wieder.

Für Glibenclamid, Glimpirid, Metformin und Humaninsulin berücksichtigt der pU keinen Herstellerrabatt für die jeweiligen Festbeträge. Unter Verwendung der Herstellerrabatte ergeben sich entsprechend niedrigere Kosten.

Für Glimperid und der empfohlenen Maximaldosis pro Tag von 6 mg gemäß Fachinformation [38] (Obergrenze der vom pU angegebenen Spanne) ist unter dem Kriterium der Wirtschaftlichkeit das Heranziehen von 2 Tabletten der Wirkstärke 3 mg anstelle von 1 Tablette je 6 mg bei gleicher Packungsgröße (180 Stück) ebenfalls möglich.

Die Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [45]).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für die Anwendung von Liraglutid setzt der pU Kosten für Einmalnadeln 1-mal täglich an. Die Kostenberechnung ist nachvollziehbar.

Für die Behandlung mit Humaninsulin (NPH-Insulin) und der CT (Mischinsulin) setzt der pU jeweils Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln an. Die Kostenberechnung ist größtenteils nachvollziehbar. Ausgehend von einem 1- bis 3-mal täglichen Verbrauch von Blutzuckerteststreifen und Lanzetten sowie einem 1- bis 2-mal täglichen Verbrauch von Einmalnadeln ergeben sich niedrigere Kosten für die Untergrenze. Die Kosten für die Obergrenze sind plausibel.

Für die Fragestellung D kürzt der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Humaninsulin (NPH-Insulin) raus, da sie laut pU für die zu bewertende Therapie als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gleicher Höhe anfallen.

Im Rahmen des Humaninsulinregimes ICT ergeben sich mit einem anzusetzenden Verbrauch von Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln höhere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, als vom pU angegeben.

Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation bei der Anwendung von Humaninsulin jeweils Kosten für ein Blutzuckermessgerät, eine Stechhilfe sowie einen Insulinpen veranschlagt werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 23 in Abschnitt 4.4.

Fragestellung A

Der pU ermittelt für Semaglutid Jahrestherapiekosten in Höhe von 1151,71 € pro Patientin bzw. Patient. Diese beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind unter Zugrundelegung von 52,1 Behandlungstagen pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) in der Größenordnung plausibel.

Für Glibenclamid sowie die Untergrenze von Glimperid sind die Jahrestherapiekosten, trotz der Nichtberücksichtigung der Herstellerrabatte, in der Größenordnung plausibel. Für die Obergrenze von Glimperid führt dies zu einer Überschätzung der Jahrestherapiekosten.

Fragestellung B

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zu bewertende Therapie sind, trotz der Nichtberücksichtigung der Herstellerrabatte sowie unter Zugrundelegung von 52,1 Behandlungstagen pro Jahr für Semaglutid, in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind – ausgenommen von der Obergrenze der Kombinationstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff und der CT (Mischinsulin) – in der Größenordnung plausibel. Für Metformin + Sulfonylharnstoff sind die angegebenen Jahrestherapiekosten der Obergrenze aufgrund der nicht berücksichtigten Herstellerrabatte überschätzt. Die Arzneimittelkosten für die CT (Mischinsulin) sind ebenfalls überschätzt, da der Verbrauch von Humaninsulin zu hoch angesetzt ist und der Herstellerrabatt für Humaninsulin unberücksichtigt bleibt.

Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind für Liraglutid und der Obergrenze von CT (Mischinsulin) plausibel. Es ergeben sich niedrigere Kosten für die Untergrenze von CT (Mischinsulin).

Fragestellung C

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zu bewertende Therapie sind, trotz der Nichtberücksichtigung der Herstellerrabatte sowie unter Zugrundelegung von 52,1 Behandlungstagen pro Jahr für Semaglutid, in der Größenordnung plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind überschätzt, da der Verbrauch von Humaninsulin zu hoch angesetzt ist und die Herstellerrabatte für Metformin und Humaninsulin unberücksichtigt bleiben.

Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind für Liraglutid und der Obergrenze von Humaninsulin (NPH-Insulin) plausibel. Es ergeben sich niedrigere Kosten für die Untergrenze von Humaninsulin (NPH-Insulin).

Fragestellung D

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zu bewertende Therapie und für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind überschätzt, da der Verbrauch von Humaninsulin zu hoch angesetzt ist und die Herstellerrabatte für Metformin und Humaninsulin unberücksichtigt bleiben.

Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind für Liraglutid plausibel. Im Rahmen des Humaninsulinregimes ICT ergeben sich höhere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass für die Behandlung der Zielpopulation weitere zugelassene Wirkstoffe aus der Gruppe der GLP-1-Rezeptoragonisten sowie u. a. aus den Klassen der

Sulfonylharnstoffe und Alpha-Glukosidase Inhibitoren zur Verfügung stehen. Mit Ausnahme für die Monotherapie (Fragestellung A) geht er davon aus, dass Semaglutid einen Teil der derzeit verfügbaren GLP-1-Rezeptoragonisten ersetzen und damit einen relevanten Anteil an der Versorgung einnehmen wird.

Der pU listet Kontraindikationen gemäß Fachinformation [25] und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [21] auf, wobei er aufgrund dessen von keiner wesentlichen Verminderung des Umfangs der Zielpopulation ausgeht. Ferner diskutiert er Aspekte zu Therapieabbrüchen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet für Semaglutid in der oralen Darreichungsform

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

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

Anwendungsgebiet von Semaglutid in der subkutanen Darreichungsform

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

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Semaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen

Frage- stellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) 	Zusatznutzen nicht belegt
B	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit 1 anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin^d 	Zusatznutzen nicht belegt
C	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2 anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin^e 	Zusatznutzen nicht belegt
D	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^c oder Liraglutid^c) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. c. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der relevanten Studien für Empagliflozin [6] bzw. Liraglutid [7]) d. wenn Metformin gemäß Fachinformation kontraindiziert oder unverträglich ist e. wenn Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid gemäß Fachinformation kontraindiziert oder unverträglich oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^{a,b}	Kommentar
Semaglutid	Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2	2 108 000	Der pU zieht zur Bestimmung der Patientenzahlen den Beschluss des G-BA zu Dapagliflozin aus dem Jahr 2019 [26] heran. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Größe der gesamten GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel.
	Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist (Fragestellung A)	364 000	
	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit 1 anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Fragestellung B)	642 000	
	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2 anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Fragestellung C)	440 000	
	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Fragestellung D)	662 000	
<p>a. Angaben des pU b. Es sind ausschließlich die Angaben für die gesamte GKV-Zielpopulation (ohne Aufteilung nach Höhe des kardiovaskulären Risikos) dargestellt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen des pU findet sich in Tabelle 20.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittel- kosten in € ^{a, b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfs- taxe) in €	Jahres- therapie- kosten in €	Kommentar
Fragestellung A						
Zu bewertende Therapie	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist					
Semaglutid ^c		1151,71	0	0	1151,71	Die Angaben für Semaglutid und Glibenclamid sowie die Untergrenze für Glimepirid sind in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze für Glimepirid ist überschätzt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Sulfonylharnstoff: Glibenclamid		13,03–78,17	0	0	13,03–78,17	
Sulfonylharnstoff: Glimepirid		29,89–159,65	0	0	29,89–159,65	

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{a, b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in €	Jahres-therapie-kosten in €	Kommentar
Fragestellung B							
Zu bewertende Therapie		Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit 1 anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren					
Semaglutid ^c	+ Metformin		1185,35–1252,63	0	0	1185,35–1252,63	Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel.
	+ Sulfonylharnstoff		1164,74–1311,36	0	0	1164,74 ^d –1311,36 ^e	
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Metformin	+ Sulfonylharnstoff	46,67–260,57	0	0	46,67 ^f –260,57 ^g	Die Angaben sind für die Untergrenze in der Größenordnung plausibel, für die Obergrenze überschätzt.	
	+ Empagliflozin	675,09–742,37	0	0	675,09–742,37	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel.	
	+ Liraglutid ^h	1307,61–2011,88 ⁱ	61,69	0	1369,30–2073,57	Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Liraglutid sind plausibel.	
Humaninsulin: CT (Mischinsulin) ^j			938,09	371,21–495,13	0	1309,30–1433,22	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind für die Obergrenze plausibel, für die Untergrenze ergeben sich niedrigere Kosten.

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{a, b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in €	Jahres-therapie-kosten in €	Kommentar
Fragestellung C							
Zu bewertende Therapie		Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2 anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren					
Semaglutid ^c + Metformin + Sulfonylharnstoff			1198,38– 1412,28	0	0	1198,38 ^k – 1412,28 ^l	Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Humaninsulin (NPH-Insulin)	+ Metformin		971,73– 1039,01 ⁱ	371,21– 495,13	0	1342,92– 1534,14	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt.
	+ Empagliflozin ^h		1579,54 ⁱ	371,21– 495,13	0	1950,75– 2074,67	Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind für Liraglutid und die Obergrenze von Humaninsulin plausibel, für die Untergrenze von Humaninsulin ergeben sich niedrigere Kosten.
	+ Liraglutid ^h	2212,06– 2849,05 ⁱ	432,90– 556,82 ⁱ	0	2644,96– 3405,87		
Humaninsulin: CT (Mischinsulin) ^m		938,09	371,21– 495,13	0	1309,30– 1433,22		

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)			Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{a, b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in €	Jahres-therapie-kosten in €	Kommentar
Fragestellung D								
Zu bewertende Therapie			Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren					
Semaglutid ^c	+ Humaninsulin (NPH-Insulin)			2089,80	0	0	2089,80	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt.
	+ Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin			2123,44– 2190,72	0	0	2123,44– 2190,72	
Zweckmäßige Vergleichstherapie								
Optimierung des Humaninsulin-regimes	Humaninsulin (NPH-Insulin)	als Monotherapie	938,09	0	0	938,09	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind für Liraglutid plausibel. Für die ICT ergeben sich höhere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.	
		+ Metformin	971,73– 1039,01	0	0	971,73– 1039,01		
		+ Empagliflozin ^h	1579,54	0	0	1579,54		
	+ Liraglutid ^h	2212,06– 2849,05 ⁱ	61,69	0	2273,75– 2910,74			
	ICT: Humaninsulin (NPH-Insulin) + Humaninsulin (Bolusinsulin)	als Monotherapie	938,09	556,82	0	1494,91		
		+ Empagliflozin ^h	1579,54 ⁱ	556,82	0	2136,36		
+ Liraglutid ^h		2212,06– 2849,05 ⁱ	618,51	0	2830,57– 3467,56			

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{a, b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
<p>a. Angabe des pU b. Die Angabe beruht auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %. c. Die Angaben zu Semaglutid beziehen sich auf die subkutane Darreichungsform (Injektionslösung in einem Fertigpen) [25]. d. Entspricht den Jahrestherapiekosten von Semaglutid und Glibenclamid. e. Entspricht den Jahrestherapiekosten von Semaglutid und Glimепирid. f. Entspricht den Jahrestherapiekosten von Metformin und Glibenclamid. g. Entspricht den Jahrestherapiekosten von Metformin und Glimепирid. h. Gilt nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten. i. Eigene Berechnung der Kosten für die Kombinationstherapie durch Summierung der Angaben des pU für die einzelnen Wirkstoffe in Modul 3 B-E des Dossiers. j. Wenn Metformin gemäß Fachinformation kontraindiziert oder unverträglich ist. k. Entspricht den Jahrestherapiekosten von Semaglutid und Metformin und Glibenclamid. l. Entspricht den Jahrestherapiekosten von Semaglutid und Metformin und Glimепирid. m. Wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation kontraindiziert oder unverträglich oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.</p> <p>CT: konventionelle Insulintherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICT: intensivierte konventionelle Insulintherapie; NPH-Insulin: neutrales Protamin Hagedorn-Insulin; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die nachfolgend beschriebenen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle im vorliegenden Dossier dargestellten Anwendungsgebiete von Semaglutid (Rybelsus[®]/Ozempic[®]).

Rybelsus[®]

Anforderungen an die Diagnostik

Es bestehen laut Fachinformation keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik.

Dosierung, spezielle Populationen und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 3 mg Rybelsus[®] 1 x täglich für einen Monat. Nach einem Monat sollte die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von 7 mg 1 x täglich erhöht werden. Nach mindestens einem Monat mit einer Dosis von 7 mg 1 x täglich kann die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von 14 mg 1 x täglich erhöht werden, um die glykämische Kontrolle weiter zu verbessern.

Die tägliche maximale Einzeldosis von Rybelsus[®] beträgt 14 mg. Die Einnahme von zwei 7 mg Tabletten zur Erzielung der Wirkung einer Dosis von 14 mg wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Für Informationen zum Wechsel zwischen oralem und subkutanem (s.c.) Semaglutid, siehe Abschnitt 5.2.

Wenn Semaglutid in Kombination mit Metformin und/oder einem Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor (SGLT2i) oder Thiazolidindion gegeben wird, kann die bestehende Dosis von Metformin und/oder SGLT2i oder Thiazolidindion beibehalten werden.

Wenn Semaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin angewendet wird, kann eine Dosisreduktion von Sulfonylharnstoff oder Insulin erwogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Eine Blutzuckerselbstkontrolle durch den Patienten zur Anpassung der Dosis von Semaglutid ist nicht erforderlich. Eine Selbstkontrolle des Blutzuckers durch den Patienten ist erforderlich, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins anzupassen. Dies gilt insbesondere bei Beginn der Behandlung mit Semaglutid und bei einer Reduktion der Insulindosis. Es wird empfohlen, die Insulindosis schrittweise zu senken.

Ausgelassene Dosis

Falls eine Dosis ausgelassen wird, sollte die ausgelassene Dosis übersprungen werden und die nächste Dosis sollte am nachfolgenden Tag eingenommen werden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Menschen nicht erforderlich. Bei Patienten ≥ 75 Jahre sind die therapeutischen Erfahrungen begrenzt (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion sind begrenzt. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird Semaglutid nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sind begrenzt. Bei der Behandlung dieser Patienten mit Semaglutid ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Rybelsus[®] ist eine Tablette für die 1 x tägliche orale Anwendung.

Dieses Arzneimittel sollte auf nüchternen Magen zu einem beliebigen Zeitpunkt eingenommen werden. Es sollte unzerkaut mit einem Schluck Wasser (bis zu einem halben Glas Wasser entsprechend 120 ml) eingenommen werden. Die Tabletten dürfen nicht zerteilt, zerdrückt oder gekaut werden, weil nicht bekannt ist, ob dies die Absorption von Semaglutid beeinflusst. Patienten sollten vor dem Essen, Trinken oder der Einnahme anderer oraler Arzneimittel mindestens 30 Minuten warten. Wird kürzer als 30 Minuten gewartet, verringert dies die Absorption von Rybelsus[®] (siehe Abschnitt 4.5 und 5.2).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (Natriumalcaprozat, Povidon K90, Cellulose (mikrokristalline), Magnesiumstearat).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeines

Semaglutid sollte nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Es liegen Berichte über diabetische Ketoazidose bei insulinabhängigen Patienten nach raschem Absetzen oder einer schnellen Dosisreduktion von Insulin vor, wenn die Behandlung mit einem GLP-1 Rezeptoragonisten begonnen wird (siehe Abschnitt 4.2).

Es gibt keine therapeutischen Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz des New York Heart Association (NYHA)-Stadium IV, daher wird die Anwendung von Semaglutid bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Es gibt keine therapeutischen Erfahrungen mit Semaglutid bei Patienten nach bariatrischer Chirurgie.

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Die Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein, die eine Dehydrierung verursachen können, was in seltenen Fällen zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.8) führen kann. Patienten, die mit Semaglutid behandelt werden, sollten auf das potenzielle Dehydrierungs-Risiko im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen Flüssigkeitsverluste treffen.

Akute Pankreatitis

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

Hypoglykämie

Patienten, die mit Semaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin behandelt werden, können ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie haben (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder der Insulindosis bei Beginn der Behandlung mit Semaglutid gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Diabetische Retinopathie

Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie, die mit Insulin und Ozempic® behandelt werden, wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Komplikationen der diabetischen Retinopathie beobachtet, ein Risiko, das für oral verabreichtes Semaglutid nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Daten in Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit diabetischer Retinopathie ist Vorsicht geboten. Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen und gemäß klinischen Leitlinien zu behandeln. Eine rasche Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ist mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie assoziiert worden, jedoch können andere Mechanismen nicht ausgeschlossen werden. Eine langfristige glykämische Kontrolle vermindert das Risiko einer diabetischen Retinopathie.

Behandlungseffekt

Für die optimale Wirkung von Semaglutid wird die Einhaltung des Dosierungsschemas empfohlen. Wenn der Behandlungseffekt mit Semaglutid geringer ist als erwartet, sollte sich der behandelnde Arzt darüber bewusst sein, dass die Absorption von Semaglutid äußerst variabel und möglicherweise minimal ist (2-4 % der Patienten werden keinerlei Exposition aufweisen), und dass die absolute Bioverfügbarkeit von Semaglutid gering ist.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 23 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Semaglutid verzögert die Magenentleerung, wodurch die Resorption anderer oraler Arzneimittel beeinflusst werden kann.

Thyroxin

Die Gesamtexposition (AUC, area under the curve) von Thyroxin (angepasst an endogene Konzentrationen) stieg nach Gabe einer Einzeldosis von Levothyroxin um 33 % an. Die Maximalexposition (C_{max}) blieb unverändert. Bei gleichzeitiger Behandlung von Patienten mit Semaglutid und Levothyroxin sollte eine Überwachung der Schilddrüsenparameter erwogen werden.

Warfarin

Nach Gabe einer Einzeldosis Warfarin veränderte Semaglutid die AUC oder die C_{max} von R- und S-Warfarin nicht und die pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin gemessen an der International Normalised Ratio (INR), wurden nicht in klinisch relevantem Maße beeinflusst. Dennoch wird bei Patienten, die mit Warfarin oder anderen Cumarin-

Derivaten behandelt werden, zu Beginn der Behandlung mit Semaglutid eine häufige Überwachung der INR empfohlen.

Rosuvastatin

Die AUC von Rosuvastatin stieg bei gleichzeitiger Anwendung mit Semaglutid um 41 % (90 %-KI: [24; 60]) an. Aufgrund des breiten therapeutischen Bereichs von Rosuvastatin wird das Ausmaß der Expositionsveränderungen nicht als klinisch relevant erachtet.

Digoxin, orale Kontrazeptiva, Metformin, Furosemid

Es wurde keine klinisch relevante Veränderung der AUC oder C_{max} von Digoxin, oralen Kontrazeptiva (welche Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten), Metformin oder Furosemid bei gleichzeitiger Anwendung mit Semaglutid beobachtet. Interaktionen mit Arzneimitteln mit sehr geringer Bioverfügbarkeit (F : 1 %) wurden nicht untersucht.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Semaglutid

Omeprazol

Es wurde keine klinisch relevante Veränderung der AUC oder C_{max} von Semaglutid bei gleichzeitiger Einnahme mit Omeprazol beobachtet.

In einer Studie zur Pharmakokinetik von Semaglutid bei gleichzeitiger Anwendung mit fünf anderen Tabletten nahm die AUC von Semaglutid um 34 % und die C_{max} um 32 % ab. Dies legt nahe, dass das Vorhandensein mehrerer Tabletten im Magen die Resorption von Semaglutid beeinflusst, wenn es zusammen zur gleichen Zeit angewendet wird. Nach Verabreichung von Semaglutid sollten Patienten 30 Minuten warten, bevor sie andere orale Arzneimittel anwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Semaglutid bei Schwangeren vor. Daher soll Semaglutid während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, soll Semaglutid abgesetzt werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit (siehe Abschnitt 5.2) sollte Semaglutid mindestens 2 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.

Stillzeit

Bei säugenden Ratten wurden Semaglutid, Natriumalcaprozat und/oder seine Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden. Da ein Risiko für ein gestilltes Kind nicht ausgeschlossen werden kann, soll Rybelsus während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Semaglutid eine Auswirkung auf die menschliche Fertilität hat. Semaglutid beeinträchtigte die Fertilität männlicher Ratten nicht. Bei weiblichen Ratten wurde bei Dosen, die mit einem mütterlichen Gewichtsverlust einhergingen, eine Verlängerung des Östrus und eine geringe Abnahme der Anzahl der Ovulationen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Semaglutid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Anwendung in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin sollten Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Hypoglykämievermeidung bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.4).

Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung mit Semaglutid können laut Erfahrungen aus klinischen Studien mit gastrointestinalen Beschwerden in Zusammenhang stehen. Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene unterstützende Behandlung entsprechend den klinischen Zeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten. Möglicherweise ist angesichts der langen Halbwertszeit von Semaglutid von ca. 1 Woche (siehe Abschnitt 5.2) ein verlängerter Beobachtungs- und Behandlungszeitraum für diese Symptome notwendig. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel für eine Überdosierung mit Semaglutid.

Ozempic®

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Ozempic® entnommen:

Anforderungen an die Diagnostik

Es bestehen laut Fachinformation keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik.

Dosierung, spezielle Populationen und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 0,25 mg Semaglutid 1-mal wöchentlich. Nach 4 Wochen sollte die Dosis auf 0,5 mg 1-mal wöchentlich erhöht werden. Nach mindestens 4 Wochen mit einer

Dosis von 0,5 mg 1-mal wöchentlich kann die Dosis auf 1 mg 1-mal wöchentlich erhöht werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern.

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

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

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

Eine Blutzuckerselbstkontrolle durch den Patienten ist zur Anpassung der Dosis von Ozempic[®] nicht erforderlich. Eine Blutzuckerselbstkontrolle ist notwendig, um die einem Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis anzupassen, vor allem wenn mit Ozempic[®] gestartet und Insulin reduziert wird. Ein schrittweises Vorgehen bei der Reduktion des Insulins wird empfohlen.

Ausgelassene Dosis

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

Spezielle Populationen

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit schwerer

Einschränkung der Leberfunktion sind begrenzt. Bei der Behandlung dieser Patienten mit Semaglutid ist Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Semaglutid sollte nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Semaglutid ist kein Ersatz für Insulin. Diabetische Ketoazidose wurde bei Insulin-pflichtigen Patienten berichtet, bei denen zu Beginn einer Behandlung mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten die Insulindosis schnell reduziert oder Insulin schnell abgesetzt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

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

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Die Anwendung von GLP-1 Rezeptor-Agonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berücksichtigt werden, da Übelkeit, Erbrechen und Durchfall zu Dehydrierung führen können, die eine Verschlechterung der Nierenfunktion verursachen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Akute Pankreatitis

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

Hypoglykämie

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

Diabetische Retinopathie

Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie, die mit Insulin und Semaglutid behandelt werden, wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Komplikationen der diabetischen Retinopathie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Behandlung von Patienten mit diabetischer Retinopathie, die gleichzeitig Insulin erhalten, ist mit Semaglutid Vorsicht geboten. Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen und gemäß klinischen Leitlinien zu behandeln. Eine rasche Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ist mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie assoziiert worden, jedoch können andere Mechanismen nicht ausgeschlossen werden.

Natriumgehalt

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Paracetamol

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

Orale Kontrazeptiva

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

Atorvastatin

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

Digoxin

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

Metformin

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

Warfarin

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

Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

Aufgrund der langen Halbwertszeit sollte Semaglutid mindestens 2 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

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

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel für eine Überdosierung mit Semaglutid. Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene unterstützende Behandlung entsprechend den klinischen Zeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten. Möglicherweise ist angesichts der langen Halbwertszeit von Semaglutid von ca. einer Woche ein verlängerter Beobachtungs- und Behandlungszeitraum für diese Symptome notwendig.“

5 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 07.02.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-75_Semaglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfo: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Semaglutid [online]. 2020 [Zugriff: 03.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4250/2020-04-16_AM-RL-XII_Semaglutid_Veranlassung-erneute-NB.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V i.V.m. § 3 Abs.1 Nr.4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfo: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Semaglutid [online]. 2020 [Zugriff: 03.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6506/2020-04-16_AM-RL-XII_Semaglutid_Veranlassung-erneute-NB_TrG.pdf.
4. 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]. 2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2020 [Zugriff: 06.01.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117-2128. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
7. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4): 311-322. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
8. Novo Nordisk A/S. A trial investigating the cardiovascular safety of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes (PIONEER 6) [online]. 2020 [Zugriff: 19.11.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692716>.
9. Novo Nordisk A/S. A trial investigating the cardiovascular safety of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes [online]. [Zugriff: 19.11.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003563-10.

10. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(9): 841-851. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>.
11. Novo Nordisk A/S. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes [online]. [Zugriff: 19.11.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002839-28.
12. Novo Nordisk A/S. Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 6) [online]. 2019 [Zugriff: 19.11.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01720446>.
13. Novo Nordisk A/S. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes [online]. 2016 [Zugriff: 19.11.2020]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714965-1-0-FBEEFE-20181031143038.pdf>.
14. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-1844. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
15. Novo Nordisk Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Semaglutid (Ozempic) - Modul 4E. 2018.
16. Novo Nordisk A/S. Efficacy and safety of oral semaglutide versus empagliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus (PIONEER 2) [online]. 2020 [Zugriff: 19.11.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02863328>.
17. Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Empagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. A 52-week Randomised, Open-label, Active-controlled Trial [online]. [Zugriff: 19.11.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005209-36.
18. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care* 2019; 42(12): 2272-2281. <https://dx.doi.org/10.2337/dc19-0883>.
19. Novo Nordisk Pharma. Semaglutid (Ozempic): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 07.02.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/412/#dossier>.
20. Boehringer Ingelheim Lilly. Jardiance Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 11.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. European Medicines Agency. Rybelsus : EPAR - Product Information [online]. 2020 [Zugriff: 05.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_de.pdf.

22. Ratiopharm. Metformin-ratiopharm 500 mg / 850 mg / 1000 mg Filmtabletten [online]. 2016 [Zugriff: 05.11.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. 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. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 04.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
25. Novo Nordisk. Ozempic [online]. 2020 [Zugriff: 11.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)) [online]. 2019 [Zugriff: 06.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4088/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_BAnz.pdf.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten: Arbeitspapier [online]. 2019 [Zugriff: 14.11.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/GA16-03_Routinedaten-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2_Arbeitspapier_V1-1.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)) [online]. 2019 [Zugriff: 11.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6237/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_TrG.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin; Verfahrensnummer D-045 [online]. 2013 [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf.
30. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2018 [online]. 2018 [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.

31. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25(1): 106-109. <https://dx.doi.org/10.1002/pds.3895>.
32. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 11.11.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/Arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>.
33. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie; Typ-2-Diabetes; Langfassung [online]. 2020 [Zugriff: 27.11.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-2aufl-konsultation.pdf>.
34. Lilly Deutschland. Dulaglutid (Trulicity): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 14.05.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/517/#dossier>.
35. AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga 5 mg/10 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/469/#dossier>.
36. Boehringer Ingelheim Pharma. Empagliflozin (Jardiance): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016 [Zugriff: 26.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/220/#tab/dossier>.
37. Ratiopharm. Glib-ratiopharm S Tabletten. 1983.
38. Hexal. Glimpirid HEXAL. 2005.
39. Sanofi-Aventis Deutschland. Insuman Basal Insuman Basal SoloStar. 1997.
40. Sanofi-Aventis Deutschland. Insuman Comb 25. 1997.
41. Sanofi-Aventis Deutschland. Insuman Rapid Insuman Rapid SoloStar. 1997.
42. AbZ Pharma. Metformin. 1999.
43. Novo Nordisk AS. Victoza 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. 2009.
44. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
45. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil I* 2020; (31): 1512-1516.

46. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012; 35(Suppl 1): 11-63. <https://dx.doi.org/10.2337/dc12-s011>.
47. Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R et al. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(3): 499-508. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.13553>.
48. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie; Therapie des Typ-2-Diabetes; Langfassung [online]. 2014 [Zugriff: 18.12.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf.
49. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1): 111-S134. <https://dx.doi.org/10.2337/dc20-S010>.
50. Hartung J. An alternative method for meta-analysis. *Biom J* 1999; 41(8): 901-916. [https://dx.doi.org/10.1002/\(Sici\)1521-4036\(199912\)41:8<901::Aid-Bimj901>3.0.Co;2-W](https://dx.doi.org/10.1002/(Sici)1521-4036(199912)41:8<901::Aid-Bimj901>3.0.Co;2-W).
51. Knapp G, Hartung J. Improved tests for a random effects meta-regression with a single covariate. *Stat Med* 2003; 22(17): 2693-2710. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.1482>.

Anhang A Kommentar zur zusätzlichen Fragestellung des pU und zu den Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6

A.1 Zusätzliche Fragestellung des pU (Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen kardiovaskulären Risiko)

Der pU bearbeitet in Modul 4 E seines Dossiers folgende zusätzliche Fragestellung E: Vergleich einer Behandlung mit Semaglutid + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko. Der pU legt für seine Fragestellung die Studie SUSTAIN 6 [1,11,12,14,15] und die Studie PIONEER 6 [8-10] vor. Die Studie SUSTAIN 6 hatte der pU bereits in seinem Dossier vom 30.10.2018 [15] zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt (siehe auch Dossierbewertung A18-75 [1]). Zu dieser Fragestellung identifiziert der pU erwartungsgemäß keine weiteren Studien, da sie den Einschlusskriterien und dem (geplanten) Design der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 entspricht.

Auf Basis der im Dossier vorliegenden Information sind die Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 weder für einen Vergleich mit den vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien noch für einen Vergleich mit einer Standardtherapie geeignet.

- In seinem Dossier bewertet der pU die Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 nicht im Kontext der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er legt daher keine Auswertungen vor, die einen Vergleich mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien ermöglichen. Stattdessen legt der pU Auswertungen der Gesamtpopulation mit einer Standardtherapie als Vergleichstherapie vor. Wie in dem Dossier vom 30.10.2018 begründet der pU dieses Vorgehen damit, dass diese Vergleichstherapie in bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA in dieser Indikation bereits anerkannt wurde. Eine Auswertung einzelner Teilpopulationen wäre zudem nicht sinnvoll interpretierbar, da eine entsprechende Aufteilung in Teilpopulationen post hoc zu einem Randomisierungsbruch führen würde.
- Die Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 waren aufgrund ihrer Durchführung auch für den beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht geeignet. Eine Standardtherapie war definiert als Behandlung nach Maßgabe des Prüfarztes gemäß der lokalen Praxis bzw. lokaler Regeln. Die Ergebnisse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 zeigen aber, dass die Vorgaben zur Standardtherapie nicht angemessen umgesetzt wurden.

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

A.2 Beschreibung der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6

Das Design der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 ist in Tabelle 24 und Tabelle 25 beschrieben.

Tabelle 24: Charakterisierung der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PIONEER 6	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 50 Jahre mit mindestens 1 kardiovaskulären Erkrankung^b oder ▪ ≥ 60 Jahre mit mindestens 1 Risikofaktor^c für kardiovaskuläre Erkrankungen 	Jeweils zusätzlich zur antidiabetischen Begleitmedikation Semaglutid (N = 1591) oder Placebo (N = 1592)	Screening: bis 3 Wochen Behandlung: 82 Wochen oder bis zum Erreichen von mindestens 122 MACE-Ereignissen Beobachtung: 5 Wochen	214 Zentren in Algerien, Argentinien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Großbritannien, Indien, Israel, Italien, Kanada, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Polen, Rumänien, Südafrika, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, USA 01/2017–09/2018	primär: MACE sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs
SUSTAIN 6	RCT, doppelblind, parallel	therapie-naive oder vorbehandelte ^d Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle ^e mit hohem kardiovaskulären Risiko: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 50 Jahre mit mindestens 1 kardiovaskulären Erkrankung^b oder ▪ ≥ 60 Jahre mit mindestens 1 Risikofaktor^c für kardiovaskuläre Erkrankungen 	Jeweils zusätzlich zur antidiabetischen Begleitmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Semaglutid 0,5 mg (N = 826) ▪ Semaglutid 1,0 mg (N = 822) ▪ Placebo 0,5 mg (N = 824) ▪ Placebo 1,0 mg (N = 825) 	Screening: 2 Wochen Behandlung: bis zum Erreichen von mindestens 122 MACE-Ereignissen, aber mindestens 104 Wochen Nachbeobachtung: 5 Wochen	229 Zentren in Algerien, Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Israel, Italien, Kanada, Malaysia, Mexiko, Polen, Russland, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 02/2013–03/2016	primär: MACE sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 24: Charakterisierung der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 E.</p> <p>b. Mindestens eine der folgenden Bedingungen musste erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ vorheriger Myokardinfarkt, ▫ vorheriger Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, ▫ vorherige koronare, Carotis- oder periphere arterielle Revaskularisierung, ▫ > 50 %-ige Stenose (bestätigt durch Angiografie oder bei Bildgebung der koronaren Arterie, der Carotis oder der Arterie der unteren Extremitäten), ▫ symptomatische koronare Herzerkrankung (dokumentiert durch z. B. positiven Belastungstest oder jegliche kardiale Bildgebung oder instabile Angina Pectoris mit EKG-Veränderungen), ▫ asymptomatische kardiale Ischämie (dokumentiert durch radiologische Bildgebung, oder Belastungstest, oder Belastungsechokardiografie oder jegliche kardiale Bildgebung), ▫ chronische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II bis III), ▫ moderate Einschränkung der Nierenfunktion (in der Studie PIONEER 6 dokumentiert als eGFR zwischen 30-59 ml/min/1,73 m² und in der Studie SUSTAIN 6 dokumentiert als eGFR < 60 ml/min/1,73 m² pro MDRD) <p>c. Mindestens eine der folgenden Bedingungen musste erfüllt sein, aber keine der unter Fußnote b genannten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Mikroalbuminurie (in SUSTAIN 6 definiert als 30-299 mg/g) oder Proteinurie, ▫ Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie (EKG oder Bildgebung), ▫ linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion (Bildgebung), ▫ Knöchel/Arm-Index < 0,9 <p>d. Behandlung mit einem oralen Antidiabetikum (OAD) oder 2 OADs oder mit Basalinsulin (NPH-Humaninsulin oder lang wirksame Analoga) oder mit Mischinsulin (allein oder in Kombination mit ein oder 2 OAD)</p> <p>e. HbA1c ≥ 7,0 % zu Studienbeginn</p> <p>EKG: Echokardiogramm; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NPH: neutrales Protamin Hagedorn; NYHA: New York Heart Association; OAD: Orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 25: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich		
PIONEER 6	Semaglutid, 14 mg oral 1-mal täglich Semaglutid-Dosiseskalation: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 1 bis 4: 3 mg/Tag ▪ Woche 5 bis 8: 7 mg/Tag ▪ bis Studienende 14 mg/Tag (Erhaltungsdosis) + antidiabetische Therapie ^a	Placebo, oral 1-mal täglich + antidiabetische Therapie ^a		
Dosisanpassung: Dosisreduktion bzw. Verlängerung der Eskalationsphase bei inakzeptablen UEs; Reeskalation nach Auflösung der UEs war möglich				
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4 Inhibitoren oder Pramlintid innerhalb von 90 Tagen vor Studienbeginn und während der gesamten Behandlungsdauer 				
Begleitbehandlung				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anpassung und Neuverordnung antidiabetischer und kardiovaskulärer Arzneimittel jederzeit nach Ermessen des Prüfarztes, gemäß dem jeweiligen lokalen Therapiestandard und unter Berücksichtigung des lokalen Zulassungsstatus ▪ mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen behandelte Patientinnen und Patienten: Reduktion der Dosis (z. B. 10–20 % Reduktion der Insulin-Dosis zu Studienbeginn); keine Angaben dazu, dass die Dosis nicht sofort nach Studienbeginn wieder angepasst werden konnte 				
	Intervention 1	Intervention 2	Vergleich 1	Vergleich 2
SUSTAIN 6	Semaglutid 1-mal wöchentlich s. c. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 1 bis 4: 0,25 mg ▪ ab Woche 5: 0,5 mg + antidiabetische Therapie ^a	Semaglutid 1-mal wöchentlich s. c. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 1 bis 4: 0,25 mg ▪ Woche 5 bis 8: 0,5 mg ▪ ab Woche 9: 1,0 mg + antidiabetische Therapie ^a	Placebo 1-mal wöchentlich s. c. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 1 bis 4: 0,25 mg ▪ ab Woche 5: 0,5 mg + antidiabetische Therapie ^a	Placebo 1-mal wöchentlich s. c. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 1 bis 4: 0,25 mg ▪ Woche 5 bis 8: 0,5 mg ▪ ab Woche 9: 1,0 mg + antidiabetische Therapie ^a
Dosisanpassung von Semaglutid oder Placebo nicht erlaubt				
Vorbehandlung:				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine oder Behandlung mit 1 oder 2 OAD oder mit Basalinsulin (NPH-Humaninsulin oder lang wirksame Analoga) oder mit Mischinsulin (allein oder in Kombination mit 1 oder 2 OAD) ▪ nicht erlaubt war die Behandlung mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ GLP-1-Rezeptoragonisten (Exenatid, Liraglutid oder andere) oder Pramlintid innerhalb von 90 Tagen vor Studienbeginn ▫ DPP-4-Inhibitoren innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn ▫ anderem Insulin als Basal- oder Mischinsulin innerhalb von 90 Tagen vor Studienbeginn (außer kurzzeitigem Gebrauch in Verbindung mit interkurrenter Erkrankung) 				

Tabelle 25: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die antidiabetische Begleitmedikation durfte nach Ermessen des Prüfarztes angepasst werden, um die glykämischen Zielwerte einzuhalten. ▪ Antidiabetika (GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und Pramlintid sollten vermieden werden) durften zur Begleittherapie hinzugefügt werden, falls dies als notwendig angesehen wurde, um Zielwerte (wie in den Standards of Medical Care in Diabetes [46] spezifiziert oder gemäß der lokalen klinischen Praxis) zu erreichen. ▪ Für mit Insulin behandelte Patientinnen und Patienten galt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bei HbA1c > 8,0 % zu Studienbeginn, war eine Dosisreduktion des Insulins erlaubt, falls eine Zunahme an Hypoglykämien beobachtet wurde. ▫ Bei HbA1c ≤ 8,0 % zu Studienbeginn, sollte die Insulindosis bei Start der Studienmedikation um 20 % reduziert werden. ▫ Während der Eskalationsphase der Studienmedikation in den ersten 12 Wochen nach Randomisierung konnte die Insulindosis angepasst^b werden. Eine Erhöhung der Insulindosis während der ersten 12 Wochen sollte jedoch vermieden werden, bis zum Erreichen einer gleichbleibenden Semaglutid-Konzentration (außer eine erhöhte Insulindosis war nötig, um eine akute Hyperglykämie zu kontrollieren oder um akute Diabeteskomplikationen zu vermeiden). ▫ Die Anpassung der Insulindosis, die Häufigkeit der Injektionen von Mischinsulin und die Aufteilung der reduzierten täglichen Dosis (z. B. morgendliche vs. abendliche Dosis) sollte nach Ermessen des Prüfarztes erfolgen. 	
	<p>a. siehe Angaben zur Begleitbehandlung b. basierend auf 3 aufeinanderfolgenden, selbst gemessenen Nüchternplasmaglukosewerten sowie der gesamten täglichen Insulindosis; bevorzugt gemessen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor jedem wöchentlichen Telefonkontakt / Arztbesuch</p> <p>DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; GLP-1: Glucagone like peptide 1; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; NPH: neutrales Protamin Hagedorn; OAD: orale Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Nachfolgend werden die Charakteristika der Studie PIONEER 6 beschrieben. Eine detaillierte Beschreibung der Studie SUSTAIN 6 befindet sich in der Dossierbewertung A18-75. Wesentliche Unterschiede zwischen den Studien werden im Anschluss beschrieben.

Studiendesign Studie PIONEER 6

Die Studie PIONEER 6 ist eine vom pU gesponserte randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. Die Studie wurde multizentrisch in Nord- und Südamerika, Europa, Asien und Afrika durchgeführt. Wie auch in die Studie SUSTAIN 6 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einem hohen kardiovaskulären Risiko eingeschlossen:

- Erwachsene ≥ 50 Jahre und klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte)
- Erwachsene ≥ 60 Jahre und mindestens 1 Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Mikroalbuminurie oder Knöchel/Arm-Index < 0,9)

Insgesamt wurden 3183 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit 14 mg Semaglutid (N = 1591) oder Placebo (N = 1592) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Vorliegen einer klinisch manifesten kardiovaskulären Erkrankung (Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung vs. nur Vorliegen von Risikofaktoren). Die Semaglutid-Dosis betrug zunächst 3 mg und wurde nach 4 Wochen auf 7 mg erhöht. Nach weiteren 4 Wochen erfolgte die Höherdosierung auf 14 mg (Erhaltungsdosis). Eine Dosisanpassung oder Verlängerung der Dosisescalationsphase von Semaglutid war beim Auftreten von inakzeptablen UEs erlaubt. Nach Auflösung der UEs konnte eine Reeskalation der Dosis erfolgen.

Wie in der Studie SUSTAIN 6 wurden in der Studie PIONEER 6 Semaglutid und Placebo zusätzlich zu einer antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie verabreicht. Gemäß Studienprotokoll durfte die Begleitmedikation nach Ermessen des Prüfarztes zur glykämischen Kontrolle und Optimierung angepasst werden. Eine Behandlung mit GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und Pramlintid war nicht erlaubt. Bei hypoglykämischen Episoden sollte die Dosis der Begleitmedikation angepasst werden. Zur Vermeidung von Hypoglykämien sollte die Insulindosis zu Studienbeginn um 10 % bis 20 % verringert werden. Darüber hinaus war in beiden Behandlungsarmen eine Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren gemäß lokalen Standards nach Einschätzung der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes vorgesehen. Die Prüfarzte erhielten zudem schriftliche Anleitungen, in denen unter anderem ein glykämischer Zielwert von 7,0 % (oder patientenindividuelle Zielwerte unter Berücksichtigung der individuellen Patientenbedürfnisse) und ein Ziel-Blutdruck von 140/90 mmHg spezifiziert waren [47].

Die Studie war ereignisgesteuert und wurde beim Auftreten von 122 Patientinnen und Patienten mit einem bestätigten schwerwiegenden kardiovaskulären unerwünschten Ereignis (major adverse cardiovascular Event, MACE) beendet. Die mediane Behandlungsdauer in der Studie betrug 62 Wochen (mediane Beobachtungsdauer 70 Wochen). Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation nach Randomisierung vorzeitig abgebrochen hatten, wurden bis zum Studienende weiterbeobachtet.

Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt MACE, operationalisiert über die Zeit bis zum 1. Auftreten eines der folgenden Ereignisse: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall. Patientenrelevante weitere Endpunkte waren Gesamtmortalität, Endpunkte zur Morbidität sowie UEs. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht untersucht.

Die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 sind hinsichtlich ihres Studiendesigns vergleichbar. Wesentliche Unterschiede sind die Studiendauer (Studie PIONEER 6: allein ereignisgesteuert mit einer resultierenden medianen Behandlungsdauer von 62 Wochen, Studie SUSTAIN 6: ereignisgesteuert, aber mindestens 104 Wochen) und die Darreichungsform von Semaglutid (Studie PIONEER 6: oral, Studie SUSTAIN 6: subkutan).

Charakteristika der Studienpopulation

Tabelle 26 zeigt die Charakteristika der in den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Tabelle 27 beinhaltet Informationen zu den bereits zu Studienbeginn bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Begleitbehandlungen der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	PIONEER 6		SUSTAIN 6	
	Semaglutid	Placebo	Semaglutid	Placebo
	N ^a = 1591	N ^a = 1592	N ^a = 1648	N ^a = 1649
Alter [Jahre], MW (SD)	66 (7)	66 (7)	65 (7)	65 (8)
Geschlecht [w / m], %	32 / 68	31 / 69	39 / 61	40 / 60
Abstammung, n (%)				
kaukasisch	1148 (72)	1152 (72)	1384 (84)	1352 (82)
afroamerikanisch	89 (6)	103 (6)	108 (7)	113 (7)
asiatisch	324 (20)	306 (19)	121 (7)	152 (9)
indigene Völker Amerikas / Alaskas	14 (1)	15 (1)	3 (< 1)	7 (< 1)
Hawaiianer / pazifische Insulaner	5 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	0 (0)
andere	11 (1)	15 (1)	29 (2)	25 (2)
Region 1, n (%)				
OECD	1056 (66 ^b)	1059 (67 ^b)	1174 (71 ^b)	1136 (69 ^b)
Non-OECD	535 (34 ^b)	533 (33 ^b)	474 (29 ^b)	513 (31 ^b)
Region 2, n (%)				
Westeuropa	293 (18 ^b)	270 (17 ^b)	326 (20 ^b)	306 (19 ^b)
Rest der Welt	1298 (82 ^b)	1322 (83 ^b)	1322 (80 ^b)	1343 (81 ^b)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	32,3 (6,6)	32,3 (6,4)	32,8 (6,2)	32,8 (6,2)
Körpergewicht [kg], MW (SD)	91,0 (21,4)	90,8 (21,0)	92,3 (20,7)	91,9 (20,6)
Diabetesdauer [Jahre], MW (SD)	14,7 (8,5)	15,1 (8,5)	14,2 (8,2)	13,6 (8,0)
Raucherstatus, n (%)				
derzeitiger Raucher	184 (12)	165 (10)	204 (12)	202 (12)
nie geraucht	719 (45)	717 (45)	754 (46)	739 (45)
früher geraucht	688 (43)	710 (45)	690 (42)	707 (43)
unbekannt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (< 1)
HbA1c [%], MW (SD)	8,2 (1,6)	8,2 (1,6)	8,7 (1,5)	8,7 (1,5)
HbA1c [%], n (%)				
≤ 7,5	627 (39)	649 (41)	356 (22)	403 (24)
> 7,5–≤ 8,0	225 (14)	202 (13)	301 (18)	278 (17)
> 8,0–≤ 8,5	216 (14)	206 (13)	271 (16)	246 (15)
> 8,5–≤ 9,0	127 (8)	145 (9)	209 (13)	175 (11)
> 9,0	386 (24)	372 (23)	511 (31)	547 (33)
unbekannt	10 (< 1)	18 (1)	0 (0)	0 (0)
FPG [mg/dl], MW (SD)	155,0 (58)	157,3 (60,8)	184,1 (67,1)	185,2 (65,7)
eGFR [ml/min], MW (SD)	74 (21)	74 (21)	75,9 (25,9)	76,4 (27,2)
Blutfettwerte [mg/dL], geometrischer MW (CV)				
Gesamtcholesterin	153 (27,1)	154 (25,3)	165,2 (26,2)	165,2 (27,1)
LDL-Cholesterin	77 (44,9)	79 (41,2)	82,4 (44,2)	82,2 (47,0)
HDL-Cholesterin	41 (26,2)	40 (25,4)	43,8 (27,3)	43,6 (26,8)
Triglyzeride	151 (56,1)	152 (53,8)	161,3 (58,9)	162,6 (56,7)

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	PIONEER 6		SUSTAIN 6	
	Semaglutid	Placebo	Semaglutid	Placebo
	N ^a = 1591	N ^a = 1592	N ^a = 1648	N ^a = 1649
Systolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)	135 (18)	136 (18)	136,0 (17,5)	135 (16,8)
Diastolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)	76 (10)	76 (10)	77,0 (10,0)	77,1 (10,0)
Nierenfunktionsstörung, n (%)				
normale Funktion	464 (29)	455 (29)	493 (30)	497 (30)
mild	686 (43)	703 (44)	686 (42)	682 (41)
moderat	418 (26)	409 (26)	423 (26)	409 (25)
schwer	15 (1)	13 (1)	41 (2)	54 (3)
Endstadium	1 (< 1)	0 (0)	5 (< 1)	7 (< 1)
unbekannt	7 (< 1)	12 (1)	0 (0)	0 (0)
Nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung, n (%)	1350 (85)	1345 (85)	1353 (82)	1382 (84)
Myokardinfarkt	561 (35)	589 (37)	529 (32)	542 (33)
Schlaganfall oder TIA	242 (15)	263 (17)	257 (16)	259 (16)
koronare, Karotis- oder periphere arterielle Revaskularisierung	733 (46)	768 (48)	694 (42)	721 (44)
> 50 % Stenose der Koronararterie, Karotis oder Arterie der unteren Extremitäten ^c	427 (27)	453 (29)	564 (34)	597 (36)
symptomatische koronare Herzerkrankung ^d	356 (22)	375 (24)	250 (15)	236 (14)
asymptomatische kardiale Ischämie ^e	97 (6)	92 (6)	75 (5)	71 (4)
chronische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II–III)	188 (12)	200 (13)	285 (17)	288 (18)
chronische Einschränkung der Nierenfunktion ^f	463 (29)	435 (27)	386 (23)	409 (25)
Mikrovaskuläre Komplikationen, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Retinopathie	454 (29)	444 (28)	510 (31)	459 (28)
Neuropathie	594 (37)	563 (35)	673 (41)	688 (42)
Nephropathie	539 (34)	545 (34)	722 (44)	739 (45)
Therapieabbruch, n (%)	184 (12)	104 (7)	350 (21)	310 (19)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	25 (2)	40 (2)

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.

b. eigene Berechnung

c. dokumentiert durch Angiografie oder bildgebende Verfahren

d. dokumentiert durch z. B. positiven Belastungstest, andere kardiale Bildgebungen oder instabiler Angina Pectoris mit EKG-Veränderungen

e. dokumentiert durch radiologische Bildgebung, Belastungstest, Stress-Echokardiogramm oder andere kardiale Bildgebungen

f. dokumentiert in der Studie PIONEER 6 als eGFR 30–59 ml/min und in der SUSTAIN 6 als eGFR < 60 ml/min (Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit chronischer Hämodialyse oder chronischer peritonealer Dialyse in beiden Studien)

BMI: Body-Mass-Index; CV: Variationskoeffizient; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; FPG: Nüchternplasmaglukose; HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; HDL: Lipoprotein mit hoher Dichte; k. A.: keine Angaben; LDL: Lipoprotein mit geringer Dichte; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TIA: transitorische ischämische Attacke; w: weiblich

Tabelle 27: Antidiabetische und kardiovaskuläre Medikation beim Studieneinschluss – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo

Wirkstoffklasse Wirkstoffgruppe	Patientinnen und Patienten mit Begleitmedikation bei Studieneinschluss n (%)			
	PIONEER 6		SUSTAIN 6	
	Semaglutid	Placebo	Semaglutid	Placebo
	N = 1591	N = 1592	N = 1648	N = 1649
Antidiabetika				
jegliche Antidiabetika	k. A.	k. A.	1625 (99) ^a	1620 (98) ^a
Insulin	968 (61)	962 (60)	956 (58)	957 (58)
Biguanide	1221 (77)	1242 (78)	1211 (73)	1203 (73)
Sulfonylharnstoff	517 (32)	510 (32)	698 (42)	712 (43)
SGLT-2 Inhibitoren	165 (10)	140 (9)	1 (0,1)	4 (0,2)
Glitazone	65 (4)	53 (3)	35 (2)	41 (2)
α-Glucosidase Inhibitoren	36 (2)	43 (3)	16 (1)	26 (2)
DPP-4 Inhibitoren	2 (< 1)	0 (0)	3 (< 1)	2 (< 1)
GLP-1 Analoga	1 (< 1)	0 (0)	k. A.	k. A.
andere	26 (2)	26 (2)	k. A.	k. A.
Kardiovaskuläre Wirkstoffe				
jegliche kardiovaskuläre Wirkstoffe	k. A.	k. A.	1615 (98) ^a	1619 (98) ^a
Antihypertensiva	1495 (94)	1493 (94)	1553 (94)	1529 (93)
Diuretika	621 (39)	640 (40)	624 (38)	636 (39)
Lipidsenker	1336 (84)	1376 (86)	1263 (77)	1258 (76)
Antithrombotika	1248 (78)	1279 (80)	1252 (76)	1262 (77)
a. Angaben aus Modul 4 E des Dossiers vom 30.10.2018				
DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; GLP-1: Glukagon-like Peptide 1; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2				

Nachfolgend werden die Charakteristika der Studienpopulation der Studie PIONEER 6 beschrieben. Eine detaillierte Beschreibung der Studienpopulation der Studie SUSTAIN 6 befindet sich in der Dossierbewertung A18-75. Wesentliche Unterschiede zwischen den Studien werden im Anschluss beschrieben.

Wie in der Studie SUSTAIN 6 waren die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie PIONEER 6 ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten der Studie PIONEER 6 waren durchschnittlich 66 Jahre alt. Mit einem Anteil von 68 % wurden überwiegend männliche Patienten eingeschlossen. Lediglich 18 % aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind der Region Westeuropa zuzuordnen. Der durchschnittliche HbA1c-Wert zu Studienbeginn lag bei 8,2 %, und die durchschnittliche Diabetesdauer betrug etwa 15 Jahre. Etwa 85 % aller Patientinnen und Patienten hatten zu Studienbeginn eine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung.

Eine antidiabetische Therapie mit Insulin (ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika) erhielten zu Studienbeginn 61 % der Patientinnen und Patienten. Mit Biguaniden wurden 78 % der eingeschlossenen Studienteilnehmer behandelt und 32 % mit einem Sulfonylharnstoff.

Der durchschnittliche systolische Blutdruck zu Studienbeginn lag bei 136 mmHg. Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten erhielt Antihypertensiva und / oder lipidsenkende bzw. antithrombotische Medikamente.

Die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 sind hinsichtlich der Patientencharakteristika weitgehend vergleichbar. Wesentliche Unterschiede zeigen sich im HbA1c-Wert (Studie PIONEER 6: 8,2 %, Studie SUSTAIN 6: 8,7 %) und der Nüchternblutzucker(FPG)-Wert (Studie PIONEER 6: 156 mg/dl, Studie SUSTAIN 6: 185 mg/dl).

„Standardtherapie“ in der Studie PIONEER 6 nicht gewährleistet

Sowohl der mittlere HbA1c-Wert als auch der mittlere FPG-Wert der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn deuten darauf hin, dass die Patientinnen und Patienten keine ausreichende Blutzuckerkontrolle aufwiesen. So lag der HbA1c-Wert im Durchschnitt bei 8,2 % und der FPG-Wert bei 156 mg/dl. Zudem überschritten geschätzt 67 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen FPG-Wert von 130 mg/dl und 33 % einen FPG-Wert von 180 mg/dl (eigene Berechnung unter der Annahme einer Normalverteilung). Es wird daher angenommen, dass für einen Großteil der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn keine ausreichende Blutzuckerkontrolle vorlag.

Obwohl ebenso wie bei der Studie SUSTAIN 6 bei den Patientinnen und Patienten der Studie PIONEER 6 eine unzureichende Blutzuckerkontrolle vorlag und eine Standardtherapie gemäß der lokalen Praxis bzw. lokaler Regeln vorgesehen war sowie deren Umsetzung durch konkrete Zielvorgaben unterstützt wurde, wurde das Ziel einer angemessenen blutzuckersenkenden Therapie in der Kontrollgruppe, wie auch in der Studie SUSTAIN 6, nicht erreicht. Eine (optimierte) Standardtherapie gemäß Vorgaben im Studienprotokoll war in der Studie daher nicht gewährleistet. Dies wird nachfolgend für die Studie PIONEER 6 im Detail begründet. Für die Begründungen zur Studie SUSTAIN 6 wird auf die Dossierbewertung zum Auftrag A18-75 verwiesen. Die dort beschriebene Problematik der systematischen Untertherapie in der Kontrollgruppe (Beibehaltung der Insulin-Dosisreduktion für die ersten 12 Wochen nach Studienbeginn) trifft für die Studie PIONEER 6 nicht zu.

Vorgaben aus dem Studienprotokoll zur Optimierung der antidiabetischen Therapie nicht umgesetzt

Zu Studienbeginn sollte die Insulindosis in beiden Studienarmen zwar zunächst um 10 % bis 20 % reduziert werden, um Hypoglykämien zu vermeiden. Für Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden, sollten ebenfalls Dosisreduktionen vorgenommen werden. Gemäß Publikation waren die Prüfarzte dann angehalten, einen (patientenindividuellen) HbA1c-Wert von 7,0 % anzustreben (wie auch in der Studie SUSTAIN 6). Zur Erreichung der HbA1c-Zielwerte konnte die Therapie, sowohl im

Semaglutid- als auch im Placeboarm. im Studienverlauf jederzeit adjustiert werden (auch unter Hinzunahme von zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimitteln). Anders als für die Studie SUSTAIN 6 wird für die Studie PIONEER 6 nicht beschrieben, dass die Insulindosis nach Studienbeginn zunächst nicht erhöht werden durfte.

Aus den Angaben zum HbA1c-Verlauf lässt sich jedoch ableiten, dass die Vorgaben des Studienprotokolls zur Anpassung der antidiabetischen Therapie in der Studie – insbesondere im Placeboarm – im Studienverlauf nicht angemessen umgesetzt wurden. Dies wird gestützt durch die Angaben zur Eskalation der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf.

Für die Studie PIONEER 6 liegen im Gegensatz zur Studie SUSTAIN 6 keine Daten zum FPG-Studienverlauf vor.

Der HbA1c und die Eskalation der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf für die Studie PIONEER 6 werden nachfolgend im Detail beschrieben.

HbA1c im Studienverlauf

Abbildung 1 zeigt die HbA1c-Werte im Studienverlauf.

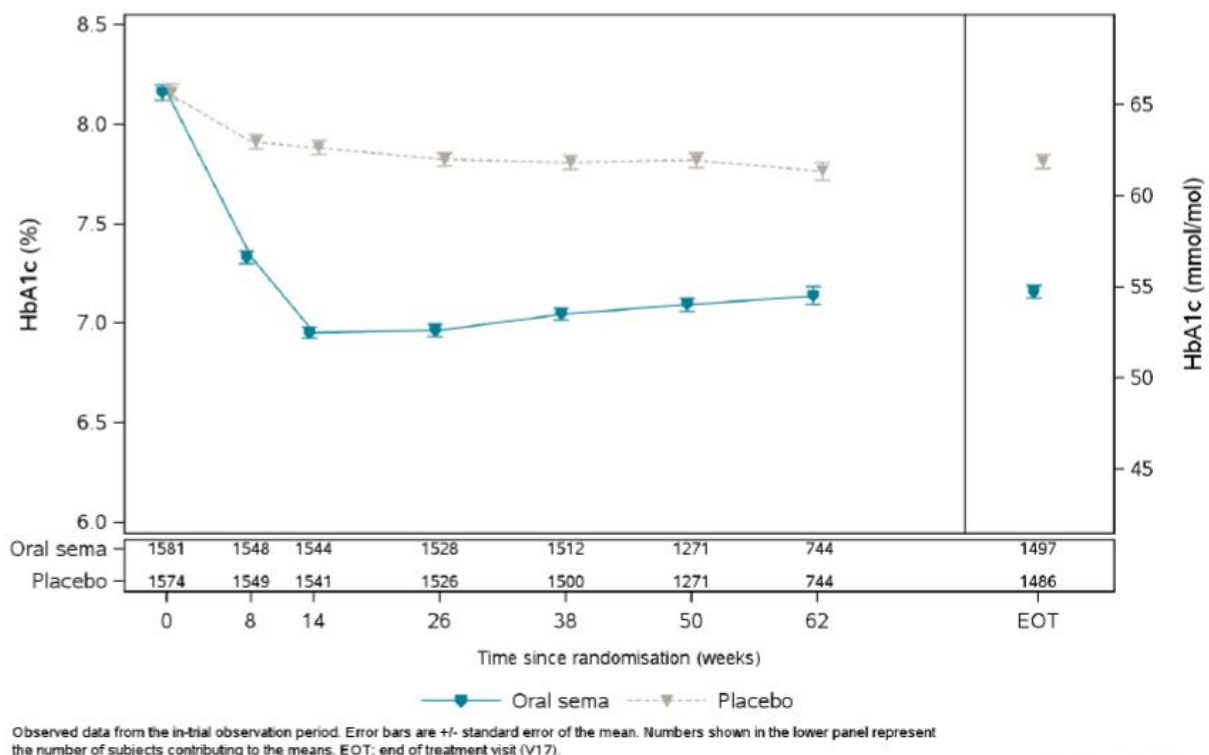


Abbildung 1: HbA1c-Wert-Veränderung im Studienverlauf in der Studie PIONEER 6

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

Der in der Publikation Bain 2018 formulierte HbA1c-Zielwert von 7,0 % wurde (im Mittel) lediglich im Semaglutid-Arm zwischen Woche 14 und 38 erreicht. Im Placeboarm lag der Mittelwert durchweg im Bereich von circa 7,8 % oder höher. Dies weist auf eine mangelhafte Behandlungsqualität bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten hin. Zwar handelte es sich bei der Vorgabe des HbA1c-Zielwerts in der Studie PIONEER 6 um einen individuell anzustrebenden Zielwert; das heißt, es ist möglich, dass die Prüfarzte für einzelne Patientinnen und Patienten medizinisch begründet von diesem Zielwert abgewichen sind und einen Zielwert oberhalb von 7,0 % als geeigneter für die Patientinnen und Patienten angesehen haben. Diese begründeten Einzelfälle können jedoch keine Erklärung dafür sein, dass der Mittelwert im Placeboarm durchweg so weit von der Zielvorgabe entfernt war.

Die Betrachtung glykämischer Schwellenwerte zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten verdeutlicht, dass über den Behandlungsverlauf keine gleichwertige Blutzuckerkontrolle in beiden Studienarmen erreicht wurde. Abbildung 2 zeigt unter Annahme einer Normalverteilung jeweils die geschätzten Anteile von Patientinnen und Patienten, die nach 38 Behandlungswochen bzw. zu Behandlungsende den in der Studie als Therapieziel gesetzten HbA1c-Schwellenwert von 7,0 % überschritten. So lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert $> 7,0$ % zu beiden Erhebungszeiten im Placeboarm deutlich über dem im Semaglutid-Arm (52 % vs. 73 % nach 38 Wochen bzw. 55 % vs. 73 % zu Behandlungsende, jeweils Semaglutid vs. Placebo).

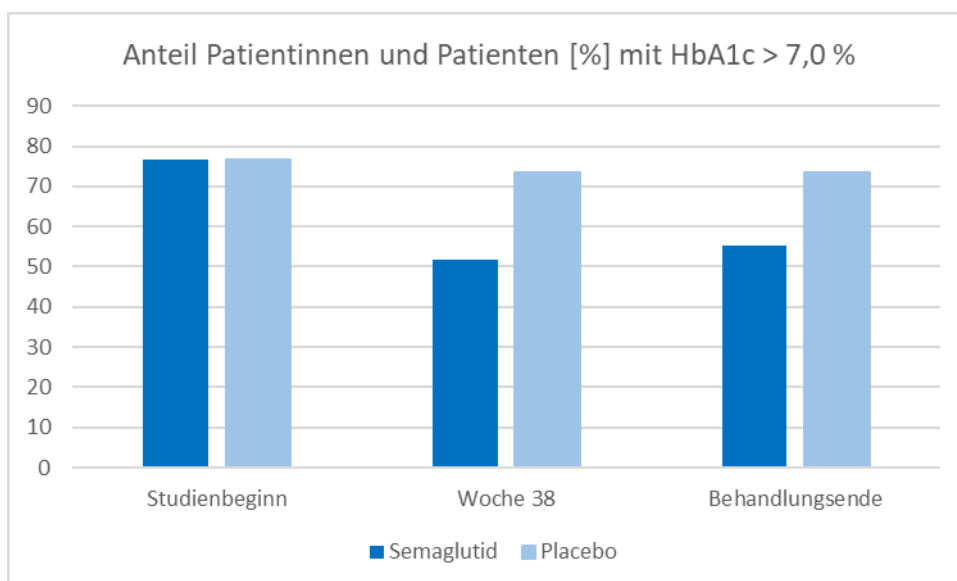


Abbildung 2: Anteile Patientinnen und Patienten in der Studie PIONEER 6, die zu Studienbeginn, nach 38 Behandlungswochen bzw. zu Behandlungsende einen HbA1c-Schwellenwert von 7,0 % überschritten (eigene Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung)

Aufgrund identischer Zielwertvorgaben und Eskalationsmöglichkeiten (exklusive der eigentlichen Studienmedikation) in beiden Behandlungsarmen wäre eine vergleichbare

Senkung des HbA1c-Werts zu erwarten gewesen, und diese sollte von den Studienärzten gemäß Prüfplan auch angestrebt werden. Die Blutzuckersenkung war jedoch im Placeboarm zu jedem Zeitpunkt der Studie deutlich geringer als im Semaglutid-Arm (siehe Abbildung 1). Zeitweise betrug der Unterschied im HbA1c-Wert knapp 1 Prozentpunkt. Die Gründe für die geringere Senkung der HbA1c-Werte im Placeboarm gegenüber dem Semaglutid-Arm sind nicht ersichtlich. Erklärbar wäre dieser Unterschied beispielsweise, wenn die Eskalationsmöglichkeiten zu 100 % ausgeschöpft worden wären. Dies war jedoch, wie unten beschrieben, nicht der Fall.

Eskalation der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf

Zu Studienbeginn lag der HbA1c-Wert der Patientinnen und Patienten im Mittel bei 8,2 %. Gemäß Studienprotokoll sollte durch eine zusätzliche antidiabetische Therapie der glykämische Zielwert von 7,0 % angestrebt werden. Insgesamt wiesen schätzungsweise 77 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen HbA1c-Wert von über 7,0 % auf (siehe Abbildung 2). Für fast die Hälfte der Patientinnen und Patienten lag der Wert auch oberhalb von 8,0 % (siehe Tabelle 26). Diese Angaben deuten darauf hin, dass wie in der Studie SUSTAIN 6 ein Großteil der Patientinnen und Patienten demnach eine veränderte Therapiestrategie benötigt hätte. Die Daten zur antidiabetischen Medikation im Studienverlauf zeigen jedoch, dass nur eingeschränkt eine Therapieeskalation stattgefunden hat (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Im Studienverlauf begonnene antidiabetische Begleitmedikation (PIONEER 6) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Wirkstoffgruppe	Patientinnen und Patienten mit Begleitmedikation während der Studie n (%)	
	Semaglutid N = 1591	Placebo N = 1592
PIONEER 6	N = 1591	N = 1592
Zusätzliche Begleitmedikation^a		
jegliche zusätzliche Begleitmedikation	k. A.	k. A.
Insulin	178 (11)	376 (24)
lang wirksame Insuline	85 (5)	190 (12)
schnellwirksame Insuline	69 (4)	153 (10)
intermediär oder lang wirksame Insuline kombiniert mit schnellwirksamen Insulinen	33 (2)	61 (4)
intermediär wirksame Insuline	20 (1)	49 (3)
Biguanide	71 (4)	123 (8)
Sulfonylharnstoff	56 (4)	124 (8)
SGLT-2 Inhibitoren	50 (3)	111 (7)
Glitazone	8 (< 1)	11 (< 1)
α-Glucosidase Inhibitoren	8 (< 1)	24 (2)
DPP-4 Inhibitoren	8 (< 1)	11 (< 1)
GLP-1 Analoga	2 (0,1)	6 (0,4)
andere	8 (0,5)	7 (0,4)
Zusätzliche Begleitmedikation unabhängig von Dauer und Dosis		
jegliche zusätzliche Begleitmedikation unabhängig von Dauer und Dosis	k. A.	k. A.
Insulin	730 (46)	773 (49)
Biguanide	230 (14)	246 (15)
Sulfonylharnstoff	225 (14)	231 (15)
SGLT-2 Inhibitoren	71 (4)	133 (8)
Glitazone	15 (< 1)	31 (2)
α-Glucosidase Inhibitoren	17 (1)	30 (2)
DPP-4 Inhibitoren	9 (< 1)	15 (< 1)
GLP-1 Analoga	3 (< 1)	8 (< 1)
andere	16 (1)	10 (< 1)
a. Medikation, die > 21 Tage eingenommen wurde bzw. einer Dosiserhöhung um > 20 % entsprach		
DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; GLP-1: Glukagon-like Peptide 1; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2		

Zu Studienbeginn wurden etwa 60 % der Patientinnen und Patienten mit Insulin behandelt (siehe Tabelle 27). Im Studienverlauf wurden 47 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen zusätzlich mit Insulin (unabhängig von Dauer und Dosis) behandelt.

Lediglich 11 % der Patientinnen und Patienten im Semaglutid-Arm und 24 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm erhielten während der Studie eine gegenüber zum Studienbeginn zusätzliche Insulintherapie, die > 21 Tage dauerte oder einer Dosiserhöhung um > 20 % entsprach. Die Angaben aus der Studie SUSTAIN 6 in der Dossierbewertung A18-75 (Tabelle 15) beziehen sich auf eine Dauer von mindestens 3 aufeinanderfolgenden Wochen und sind damit nicht mit den Angaben zur Studie PIONEER 6 vergleichbar.

Blutzuckersenkende Wirkstoffe, die der G-BA speziell für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert hat (Empagliflozin und Liraglutid), wurden in der Studie nur wenig eingesetzt. Liraglutid (GLP-1-Rezeptoragonist) war, wie in Tabelle 7 beschrieben, zu keinem Zeitpunkt der Studie erlaubt. Die Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren (hierunter Empagliflozin) war zwar innerhalb der Studie erlaubt, allerdings wurden lediglich 4 % der Patientinnen und Patienten im Semaglutid-Arm und 8 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm nach Studienbeginn mit einem SGLT-2-Inhibitor behandelt.

Zusammenfassung

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

Ausreichende Versorgung hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren fraglich

Wie auch in die Studie SUSTAIN 6 wurden in die Studie PIONEER 6 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 sowie die Leitlinie der American Diabetes Association (ADA) 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 [48,49]. Gemäß Studienprotokoll war eine Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren gemäß lokalem Standard im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes vorgesehen.

Blutdruck zu Studienbeginn und zu Behandlungsende

Für die Studie PIONEER 6 liegen im Gegensatz zur Studie SUSTAIN 6 keine Daten zum Blutdruck im Studienverlauf vor. Daher können für die vorliegende Bewertung ausschließlich die mittleren Veränderungen des Blutdrucks zwischen Studienbeginn und Behandlungsende betrachtet werden.

In beiden Studienarmen der Studie PIONEER 6 hat im Mittel eine Absenkung des systolischen Blutdrucks stattgefunden. Im Semaglutid-Arm von im Mittel 135 mmHg zu Studienbeginn auf 130 mmHg bei Behandlungsende und im Placeboarm entsprechend von 136 mmHg auf

134 mmHg. Wie auch in der Studie SUSTAIN 6 zeigt sich in der Studie PIONEER 6, dass unter Semaglutid der Abfall des systolischen Blutdrucks stärker ausfiel (im Mittel um 5 mmHg) als im Kontrollarm (im Mittel um 2 mmHg). In der Studie SUSTAIN 6 war anhand der Informationen zu den Verlaufskurven des Blutdrucks erkennbar, dass der systolische Wert im Studienverlauf bis Behandlungsende wieder leicht angestiegen war und auch der Unterschied der Absenkung zwischen den Studienarmen zu manchen Zeitpunkten unter der Behandlung höher waren als zum Behandlungsende (siehe Dossierbewertung A18-75, Abbildung 5). Dazu und auch, ob die Unterschiede zwischen den Absenkungen im Semaglutid- und Placeboarm in der Studie PIONEER 6 zu Zeitpunkten während der Behandlung größer waren als zu Behandlungsende, sind aufgrund fehlender Daten keine Aussagen möglich.

Beim diastolischen Blutdruck war die mittlere Absenkung in beiden Studienarmen mit 1 mmHg im Semaglutid-Arm und 2 mmHg im Placeboarm vergleichbar. Eine vergleichbare Absenkung zeigte sich auch in der Studie SUSTAIN 6 (siehe Dossierbewertung A18-75, Abbildung 6).

Zielwerte zur Blutdrucksenkung bei vielen Patientinnen und Patienten nicht erreicht

Abbildung 3 zeigt den geschätzten Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn bzw. zu Studienende einen systolischen Blutdruck von über 140 mmHg aufwiesen.

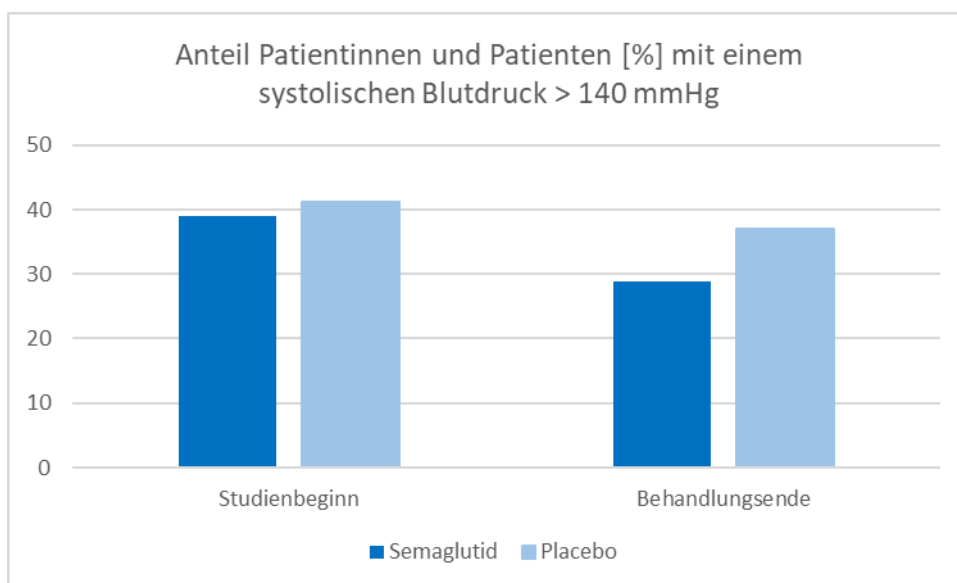


Abbildung 3: Anteile Patientinnen und Patienten in der Studie PIONEER 6, die zu Studienbeginn bzw. zu Behandlungsende einen systolischen Blutdruck von 140 mmHg überschritten (eigene Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung [Annahme: bei gleicher Standardabweichung zu Behandlungsende wie zu Studienbeginn] unter Annahme einer Normalverteilung)

Zu Studienbeginn wiesen in beiden Behandlungsarmen etwa 40 % der Patientinnen und Patienten einen systolischen Blutdruck über 140 mmHg auf und lagen damit oberhalb des von der Nationalen VersorgungsLeitlinie [48] empfohlenen Blutdruck-Zielkorridors. Für einen

relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten bestand demnach zu Studienbeginn die Notwendigkeit einer Einleitung oder Eskalation einer antihypertensiven Therapie.

Die Daten im Verlauf legen jedoch nahe, dass dies nicht ausreichend umgesetzt wurde: Zu Behandlungsende zeigt sich lediglich im Semaglutid-Arm eine bedeutsame Abnahme im Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem systolischen Blutdruck über 140 mmHg, er sinkt jedoch nicht unter 25 %. Der entsprechende Anteil im Placeboarm liegt zu Behandlungsende weiterhin deutlich über 30 %. Beides wurde so auch in der Studie SUSTAIN 6 beobachtet (siehe Dossierbewertung A18-75, Abbildung 7).

In Tabelle 29 sind die zusätzlichen kardiovaskulären Therapien gelistet, die die Patientinnen und Patienten im Verlauf der Studie PIONEER 6 erhielten.

Tabelle 29: Im Studienverlauf begonnene kardiovaskuläre Begleitmedikation (PIONEER 6) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo

Studie Charakteristikum Wirkstoffgruppe	Patientinnen und Patienten mit Begleitmedikation während der Studie n (%)	
	Semaglutid	Placebo
PIONEER 6	N = 1591	N = 1592
Zusätzliche Begleitmedikation^a		
jegliche zusätzliche Begleitmedikation	k. A.	k. A.
Antihypertensiva	303 (19)	343 (22)
Diuretika	113 (7)	156 (10)
Lipidsenker	144 (9)	143 (9)
Antithrombotika	78 (5)	79 (5)
Zusätzliche Begleitmedikation unabhängig von Dauer und Dosis		
jegliche zusätzliche Begleitmedikation unabhängig von Dauer und Dosis	k. A.	k. A.
Antihypertensiva	440 (28)	476 (30)
Diuretika	170 (11)	209 (13)
Lipidsenker	255 (16)	256 (16)
Antithrombotika	199 (13)	180 (11)
a. Medikation, die > 21 Tage eingenommen wurde bzw. einer Dosiserhöhung um > 20 % entsprach		
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Der Anteil an Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine zusätzliche antihypertensive Begleitmedikation erhalten haben, lag in beiden Behandlungsarmen bei 94 % (siehe Tabelle 27). Zusätzlich Antihypertensiva erhielten 29 % der Patientinnen und Patienten unabhängig von Dauer und Dosis, und 20 % der Patientinnen und Patienten erhielten zusätzlich Antihypertensiva, die > 21 Tage eingenommen wurden oder einer Dosiserhöhung um > 20 % entsprachen. Auch der Anteil an Patientinnen und Patienten, die während der Studie zusätzlich

Diuretika, Lipidsenker oder Antithrombotika erhielten, ist zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Für die einzelnen Wirkstoffklassen sind die Anteile der Patientinnen und Patienten mit einer kardiovaskulären Begleitmedikation unabhängig von Dauer und Dosis im Studienverlauf für die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 weitgehend vergleichbar (zur Studie SUSTAIN 6 siehe Dossierbewertung A18-75, Tabelle 16).

Zusammenfassend legt der hohe Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Behandlungsende über dem systolischen Schwellenwert von 140 mmHg lagen nahe, dass die medikamentösen Anpassungsmöglichkeiten zur Senkung des systolischen Blutdrucks nicht ausgeschöpft wurden, um eine ausreichende Kontrolle der kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren sicherzustellen. Auch war die Senkung des systolischen Blutdrucks im Semaglutid-Arm zumindest zum Behandlungsende stärker als im Placeboarm.

Region als Effektmodifikator

Die Studie PIONEER 6 wurde ebenso wie die Studie SUSTAIN 6 multizentrisch in verschiedenen Ländern und Kontinenten durchgeführt. Da statt einer definierten Vergleichstherapie eine Behandlung nach Ermessen des Arztes unter Beachtung regionaler Gegebenheiten erfolgte, ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsstandard zu hinterfragen.

Der pU legt für die Studie PIONEER 6 für einen Teil der in Anhang A.3 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen vor. Zum Merkmal Regionen stellt der pU sowohl Ergebnisse aus Interaktionstests für den Vergleich Westeuropa vs. Rest der Welt als auch für den Vergleich der Länder der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) vs. nicht OECD-Länder dar. Für die Dossierbewertung A18-75 zu Semaglutid legte der pU für die Studie SUSTAIN 6 für das Merkmal Region Ergebnisse aus Interaktionstests für den Vergleich Europa vs. Rest der Welt und OECD-Länder vs. nicht OECD-Länder dar. Beim Vergleich Europa vs. Rest der Welt zeigte sich in der Studie SUSTAIN 6 eine statistisch signifikante Interaktion für den Endpunkt schwere Hypoglykämien. Da keine separaten Analysen zu westeuropäischen Ländern vorlagen, waren die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen entsprechenden Unterschied aufgrund eines unterschiedlichen Versorgungsstandards aufzudecken (siehe Dossierbewertung A18-75). In seinem Dossier für die vorliegende Bewertung legt der pU nun auch für die Studie SUSTAIN 6 Auswertungen für den Vergleich Westeuropa vs. Rest der Welt vor.

Basierend auf den Angaben des pU in seinem aktuellen Dossier zeigt sich sowohl in der Studie PIONEER 6 als auch in der Studie SUSTAIN 6 für keinen patientenrelevanten Endpunkt eine Effektmodifikation durch die Region (sowohl Westeuropa vs. Rest der Welt als auch OECD vs. nicht OECD). Für die Studie PIONEER 6 und für die neu vorgelegten Auswertungen zur Studie SUSTAIN 6 für den Vergleich Westeuropa vs. Rest der Welt liegen keine HbA1c-Verläufe für den gesamten Behandlungszeitraum vor. Daher werden hier die HbA1c-Werte zu Studienbeginn und Behandlungsende betrachtet. Dabei zeigt Abbildung 4 die durchschnittlichen HbA1c-Werte zu Studienbeginn und Behandlungsende in der Studie

PIONEER 6 für die Subgruppen Westeuropa vs. Rest der Welt sowohl für den Semaglutid- als auch den Placeboarm. Abbildung 5 zeigt dies entsprechend für die Subgruppen OECD-Länder vs. Rest der Welt. In Abbildung 6 sind die Auswertungen der Subgruppen Westeuropa vs. Rest der Welt für die Studie SUSTAIN 6 dargestellt.

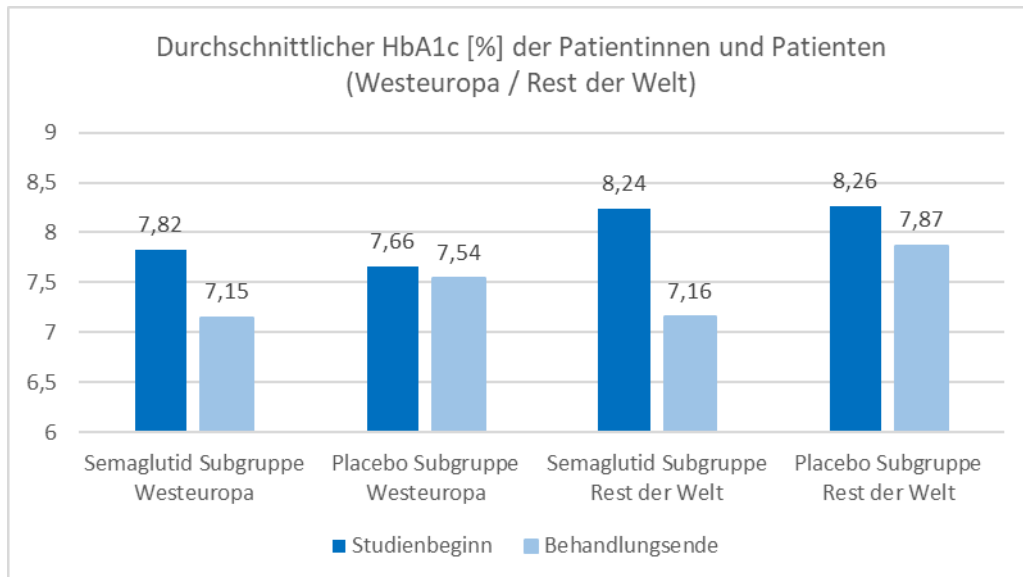


Abbildung 4: Durchschnittlicher HbA1c-Wert der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn bzw. zu Behandlungsende in den Subgruppen Westeuropa bzw. Rest der Welt (PIONEER 6)

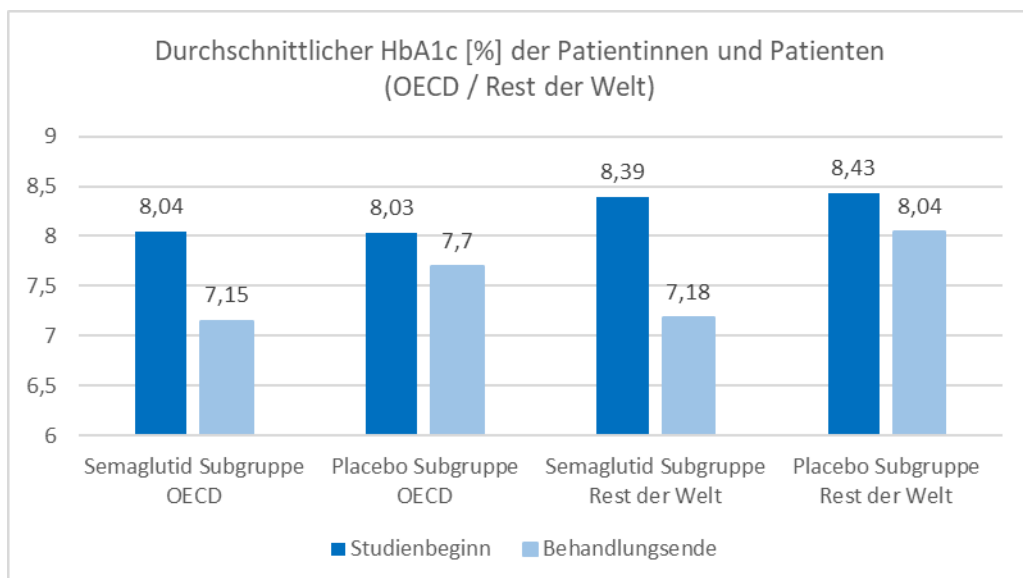


Abbildung 5: Durchschnittlicher HbA1c-Wert der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn und zu Behandlungsende in den Subgruppen OECD und Rest der Welt (PIONEER 6)

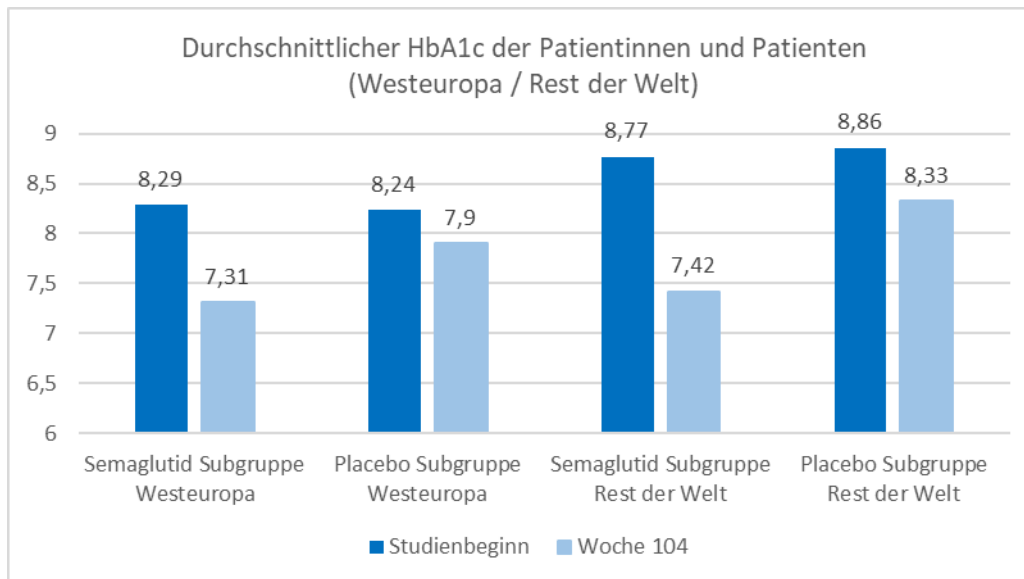


Abbildung 6: Durchschnittlicher HbA1c-Wert der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn bzw. zu Woche 104 in den Subgruppen Westeuropa bzw. Rest der Welt (SUSTAIN 6)

Bei Betrachtung der Placeboarme in der Studie PIONEER 6 zeigt sich weder zwischen den Subgruppen Westeuropa und Rest der Welt noch zwischen den Subgruppen OECD und Rest der Welt ein relevanter Unterschied in der absoluten Änderung des HbA1c-Werts zu Behandlungsende (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5). Auch in der Studie SUSTAIN 6 zeigt sich zwischen den Subgruppen Westeuropa und Rest der Welt kein relevanter Unterschied in der Änderung des HbA1c-Werts zu Behandlungsende (siehe Abbildung 6).

Aufgrund fehlender Angaben zum HbA1c-Verlauf während der Behandlung lässt sich entsprechend keine Aussage zu diesbezüglichen etwaigen unterschiedlichen Versorgungsstandards treffen. Zudem liegen keine Auswertungen zu FPG- und Blutdruckverläufen der verschiedenen Subgruppen vor. Die Analysen des HbA1c-Werts zu Studienbeginn und Behandlungsende deuten jedenfalls nicht auf unterschiedliche Versorgungsstandards in den untersuchten Regionen hin.

Keine patientenindividuelle Dosierung von Semaglutid

Im Semaglutid-Arm erfolgte eine fixe Erhaltungsdosierung mit 14 mg Semaglutid. Eine Änderung der Dosierung oder Verlängerung der Eskalationsphase war bei inakzeptablen UEs zwar erlaubt. Gemäß Produktinformation soll jedoch eine Dosierung patientenindividuell nach Bedarf erfolgen [21]. Nur bei Patientinnen und Patienten, die unter einer Erhaltungsdosis von 7 mg Semaglutid keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielen, kommt eine Dosiserhöhung auf 14 mg infrage.

Fazit

Die Analyse der Blutzuckerläufe in Verbindung mit den im Studienverlauf eingesetzten blutzuckersenkenden Therapien sowie dem Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Blutdruck über 140 mmHg zeigt, dass in der Studie PIONEER 6 ebenso wie in der Studie SUSTAIN 6 das Studienziel einer Therapieoptimierung für einen relevanten Anteil der Studienpopulation offenbar nicht erreicht wurde; dies gilt insbesondere für die Placeboarme. Dieses Bild zeigt sich auch bei separater Betrachtung der Patientinnen und Patienten in Westeuropa bzw. in den OECD-Ländern. Bezogen auf die blutzuckersenkende Therapie wurden überdies Wirkstoffe, die der G-BA für die Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert hat (Empagliflozin, Liraglutid), kaum eingesetzt. Insgesamt kann daher für beide Aspekte (blutzuckersenkende Therapie, kardiovaskuläre Begleitbehandlung) nicht davon ausgegangen werden, dass die im Placeboarm eingesetzte Therapie einer sachgerechten Standardtherapie entspricht.

A.3 Ergebnisse der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6

Tabelle 30 zeigt die Matrix der Endpunkte in den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6. In Tabelle 31, Tabelle 32, Tabelle 33 und Tabelle 34 sind die Ergebnisse der Studie dargestellt. Die Abbildungen der kumulativen Inzidenzen der Endpunkte aus der Studie PIONEER 6 befinden sich in Anhang A.3.2, die Kaplan-Meier-Kurven der Endpunkte aus der Studie SUSTAIN 6 befinden sich in der Dossierbewertung A18-75 in Anhang A.3.1. Die häufigen Nebenwirkungen in der Studie PIONEER 6 sind in Tabelle 35 und Tabelle 36 im Anhang A.3.1 dargestellt, die häufigen Nebenwirkungen in der Studie SUSTAIN 6 sind in der Dossierbewertung A18-75 in Anhang A.3, Tabelle 22 bis 24 dargestellt.

Liegen Ergebnisse aus beiden von ihm vorgelegten Studien vor, fasst der pU diese auf Basis eines Modells mit festem Effekt metanalytisch zusammen. Aufgrund der ähnlichen PICO-Schemata und der ähnlichen Designs der 2 Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 erscheint die Verwendung eines Modells mit festem Effekt zunächst geeignet. Bei Prüfung auf Heterogenität zeigen sich jedoch bei den zentralen Endpunkten Gesamtmortalität und HbA1c Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den Studien, die gegen die Verwendung dieses Modells sprechen (vgl. Abbildung 11 und Abbildung 12). Gründe für diese Heterogenität wie z. B. ein unterschiedliches Studiendesign oder unterschiedliche Patientencharakteristika in den beiden Studienpopulationen, konnten nicht identifiziert werden.

Damit ist im vorliegenden Fall endpunktübergreifend unklar, welches Metaanalyse-Modell geeignet und heranzuziehen ist. Wie in den Allgemeinen Methoden 6.0 [24] beschrieben, stößt die Anwendung einer Metaanalyse auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten in einer Situation, in der wie in der vorliegenden Bewertung, nur 2 Studien vorliegen, allerdings an ihre Grenzen. Das liegt daran, dass sich die Heterogenität zwischen den Studienergebnissen nur schlecht schätzen lässt und das KI des Gesamteffekts sehr breit und damit wenig aussagekräftig ist. Dennoch wurde für Endpunkte mit homogener Datenlage zwischen den beiden Studien eine

Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung (ggf. mit Varianzkorrektur) [50,51] durchgeführt, welche in der vorliegenden Datensituation jeweils eine nicht informative Schätzung erzeugte. Das heißt, dass das 95 %-KI des Gesamteffekts aus der Metaanalyse nicht in der Vereinigung der 95 %-KIs (kleinste untere und größte obere KI-Grenze) der einzelnen Studieneffekte enthalten, sondern breiter ist. In einer solchen Situation eignet sich vielmehr eine qualitative Evidenzsynthese - wie sie bei heterogenen Studienergebnissen in der Nutzenbewertung üblich ist - statt einer metanalytischen Zusammenfassung.

Daher wird nachfolgend auch bei homogener Datenlage auf eine metanalytische Zusammenfassung verzichtet. Für alle patientenrelevanten Endpunkte wird folgendermaßen vorgegangen: Sind die Ergebnisse beider Studien bei gleicher Effektrichtung statistisch signifikant, wird entsprechend von einem Vor- oder Nachteil der Intervention ausgegangen. Ist dies nicht der Fall, wird weder von einem Vor- noch einem Nachteil ausgegangen.

Anmerkung zu den vom pU eingereichten Daten zur Studie SUSTAIN 6

Der pU reicht in Modul 4 E Daten zu der im Dossier vom 30.10.2018 bereits eingereichten Studie SUSTAIN 6 ein. Es zeigten sich über mehrere Endpunkte hinweg Diskrepanzen in den Angaben der beiden Dossiers des pU (Dossier vom 30.10.2018 und vorliegende Bewertung), die in den folgenden Tabellen an entsprechender Stelle markiert sind.

Tabelle 30: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte																		
	Gesamtmortalität	MACE ^a	Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich)	Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	TIA	Diabetische Retinopathien	Nierenerkrankung ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Pankreatitis	Schwere Hypoglykämien (SUE)	Symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl)	Symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^c	Reaktionen an der Injektionsstelle ^d	Appetit vermindert (PT)	
PIONEER 6	ja	nein ^e	ja	ja	ja	ja	nein ^f	ja	nein ^h	ja	ja	ja ^{i,j}	ja	nein ^l	nein ^l	ja ^m	nein ⁿ	nein ⁿ	
SUSTAIN 6	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^g	ja	ja	ja	ja	ja ^k	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

a. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt bestehend aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“ (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache), „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“

b. Abweichend vom pU wird für die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 die Operationalisierung über folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA) herangezogen: „Akute Nierenschädigung (PT, SUE)“; Zusätzlich herangezogene Operationalisierung (nur für die Studie SUSTAIN 6): adjudizierte Nierenfunktionsstörung definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Nierenversagen (operationalisiert als andauernde Verdopplung der Serumkreatinin-Konzentration und einer Kreatinin-Clearance ≤ 45 ml/min/1,73 m² berechnet per MDRD), Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie ohne akute reversible Ursache sowie Tod durch Nierenerkrankung

c. umfasst folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE und Therapieabbruch wegen UE)“, „Übelkeit (PT, UE)“, „Erbrechen (PT, UE)“ und „Diarrhö (PT, UE)“.

d. umfasst folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA-Version 18.0): „Reaktionen an der Verabreichungsstelle (HLT, UE)“, „Reaktionen an der Anwendungs- und Instillationsstelle (HLT, UE)“, „Reaktionen an der Infusionsstelle (HLT, UE)“ und „Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT, UE)“.

e. nicht interpretierbar, da die Effekte von Semaglutid auf die einzelnen Komponenten nicht gleichgerichtet sind.

f. Es liegen ausschließlich Auswertungen zu einer prädefinierten PT-Sammlung des pU zu diabetischen Retinopathien und assoziierten Komplikationen vor. Diese Auswertungen sind nicht geeignet, den Endpunkt diabetische Retinopathien abzubilden.

g. umfasst folgende adjudizierte Endpunkte: retinale Fotokoagulation, Glaskörperblutung sowie diabetesbedingte Erblindung

h. nicht erhoben

i. adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. ≥ 3-fache Erhöhung der oberen Normalwertgrenze der Serumlipase und / oder der Serumamylase und 3. Nachweis mittels bildgebender Verfahren. Es wurden nur schwerwiegende Ereignisse erfasst.

j. Es liegen ausschließlich Ergebnisse zu Ereignissen vor, die innerhalb der Behandlungsphase (+ 38 Tage) erhoben wurden.

k. umfasst folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Akute Pankreatitis (SMQ [narrow scope], UE)“ und „Akute und chronische Pankreatitis (HLT, UE)“.

Tabelle 30: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte
	<p>Gesamtmortalität</p> <p>MACE^a</p> <p>Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich)</p> <p>Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)</p> <p>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</p> <p>TIA</p> <p>Diabetische Retinopathien</p> <p>Nierenerkrankung^b</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)</p> <p>SUEs</p> <p>Abbruch wegen UEs</p> <p>Pankreatitis</p> <p>Schwere Hypoglykämien (SUE)</p> <p>Symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl)</p> <p>Symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl)</p> <p>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts^c</p> <p>Reaktionen an der Injektionsstelle^d</p> <p>Appetit vermindert (PT)</p>
<p>l. keine Auswertung verfügbar</p> <p>m. Es liegen ausschließlich Daten zu folgendem der in Fußnote c genannten Endpunkte vor: „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, Therapieabbruch wegen UE)“. Für die übrigen Endpunkte liegen keine Daten vor, da keine systematische Erfassung aller nicht schwerwiegenden Ereignisse erfolgte.</p> <p>n. In der Studie PIONEER 6 erfolgte keine systematische Erfassung aller nicht schwerwiegenden Ereignisse, sodass für diese Ereignisse keine Daten vorliegen.</p> <p>HLT: High Level Term; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transiente ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 31: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Semaglutid		Placebo		Semaglutid vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Mortalität					
Gesamt mortalität					
PIONEER 6	1591	k. A. 23 (1,4)	1592	k. A. 45 (2,8)	0,51 [0,31; 0,84]; 0,008
SUSTAIN 6	1648	k. A. 62 (3,8)	1649	k. A. 60 (3,6)	1,05 [0,74; 1,50]; 0,785
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				
Morbidität					
MACE					
PIONEER 6			nicht interpretierbar ^b		
SUSTAIN 6	1648	k. A. 108 (6,6)	1649	k. A. 146 (8,9)	0,74 [0,58; 0,95]; 0,017
Kardiovaskulärer Tod ^c					
SUSTAIN 6	1648	k. A. 44 (2,7)	1649	k. A. 46 (2,8)	0,98 [0,65; 1,48]; 0,918
Nicht tödlicher Myokardinfarkt ^{c, d}					
SUSTAIN 6	1648	k. A. 47 (2,9)	1649	k. A. 64 (3,9)	0,74 [0,51; 1,08]; 0,119
Nicht tödlicher Schlaganfall ^e					
SUSTAIN 6	1648	k. A. 27 (1,6)	1649	k. A. 44 (2,7)	0,61 [0,38; 0,99]; 0,044
Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich) ^d					
PIONEER 6	1591	k. A. 37 (2,3 ^e)	1592	k. A. 35 (2,2 ^e)	1,04 [0,66; 1,66]; 0,868 ^f
SUSTAIN 6	1648	k. A. 54 (3,3)	1649	k. A. 67 (4,1)	0,80 [0,56; 1,15]; 0,223
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				
Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)					
PIONEER 6	1591	k. A. 13 (0,8 ^e)	1592	k. A. 17 (1,1 ^e)	0,76 [0,37; 1,56]; 0,455 ^f
SUSTAIN 6	1648	k. A. 30 (1,8)	1649	k. A. 46 (2,8)	0,65 [0,41; 1,02]; 0,063
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				

Tabelle 31: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Semaglutid		Placebo		Semaglutid vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz					
PIONEER 6	1591	k. A. 21 (1,3)	1592	k. A. 24 (1,5)	0,86 [0,48; 1,55]; 0,623
SUSTAIN 6	1648	k. A. 59 (3,6)	1649	k. A. 54 (3,3)	1,11 [0,77; 1,61]; 0,574
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				
TIA					
PIONEER 6	1591	k. A. 5 (0,3)	1592	k. A. 9 (0,6)	0,55 [0,18; 1,64]; 0,284
SUSTAIN 6	1648	k. A. 10 (0,6)	1649	k. A. 13 (0,8)	0,77 [0,34; 1,75]; 0,532
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				
Diabetische Retinopathien					
Retinale Fotokoagulation					
PIONEER 6			keine verwertbaren Daten ^g		
SUSTAIN 6	1648	k. A. 38 (2,3)	1649	k. A. 20 (1,2)	1,91 [1,11; 3,28]; 0,019
Glaskörperblutung					
PIONEER 6			keine verwertbaren Daten ^g		
SUSTAIN 6	1648	k. A. 16 (1,0)	1649	k. A. 7 (0,4)	2,29 [0,94; 5,57]; 0,067
diabetesbedingte Erblindung					
PIONEER 6			keine verwertbaren Daten ^g		
SUSTAIN 6	1648	k. A. 5 (0,3)	1649	k. A. 1 (0,1)	5,01 [0,59; 42,88]; 0,141
Nierenerkrankung					
Akute Nierenschädigung ^h					
PIONEER 6	1591	k. A. 16 (1,0)	1592	k. A. 15 (0,9)	1,05 [0,52; 2,13]; 0,882
SUSTAIN 6	1648	k. A. 24 (1,5)	1649	k. A. 36 (2,2)	0,66 [0,40; 1,11]; 0,119
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				
Nierenversagen ⁱ					
PIONEER 6			keine verwertbaren Daten ^g		
SUSTAIN 6	1648	k. A. 18 (1,1)	1649	k. A. 14 (0,8)	1,28 [0,64; 2,58]; 0,484

Tabelle 31: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Semaglutid		Placebo		Semaglutid vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie					
PIONEER 6			keine verwertbaren Daten ^g		
SUSTAIN 6	1648	k. A. 11 (0,7)	1649	k. A. 12 (0,7)	0,91 [0,40; 2,07]; 0,827
Tod durch Nierenerkrankung					
PIONEER 6			keine verwertbaren Daten ^g		
SUSTAIN 6	1648	k. A. 0 (0)	1649	k. A. 0 (0)	–
<p>a. HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ PIONEER 6: stratifiziert nach kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings ▫ SUSTAIN 6 (für die Endpunkte Gesamtmortalität, MACE, kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich), Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich), Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz): stratifiziert nach den 9 möglichen Kombinationen der 3 Faktoren kardiovaskuläre Erkrankung (ja / Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankung), Insulinbehandlung (keine / Basalinsulin / Mischinsulin) und Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit GFR < 30 mL/min/1,73 m² per MDRD (ja / nein) ▫ SUSTAIN 6 (für die übrigen Endpunkte): unstratifiziert <p>b. Die Effekte von Semaglutid auf die einzelnen Komponenten sind nicht gleichgerichtet (HR [95 %-KI]): Kardiovaskulärer Tod: 0,49 [0,27; 0,92]; Nicht tödlicher Myokardinfarkt: 1,18 [0,73; 1,90]; Nicht tödlicher Schlaganfall: 0,74 [0,35; 1,57]</p> <p>c. Berücksichtigt wurde das 1. Ereignis in diesem Endpunkt unabhängig davon, ob es auch das 1. Ereignis im kombinierten Endpunkt MACE war.</p> <p>d. In die Analyse gingen auch 6 Patientinnen und Patienten im Semaglutid-Arm und 1 Patient bzw. Patientin im Placeboarm mit stummen Myokardinfarkte ein.</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. eigene Berechnung des p-Werts basierend auf HR und 95 %-KI</p> <p>g. keine Auswertung dieser Operationalisierung</p> <p>h. Betrachtet werden folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Akute Nierenschädigung (PT, SUEs)“.</p> <p>i. operationalisiert als andauernde Verdopplung der Serumkreatinin-Konzentration und Kreatinin-Clearance ≤ 45 ml/min/1,73 m² berechnet als MDRD</p> <p>GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke</p>					

Tabelle 32: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Semaglutid		Placebo		Semaglutid vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
PIONEER 6	Endpunkt nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	1472 (89,3)	1649	1484 (90,0)	–
SUEs ^a					
PIONEER 6	1591	255 (16,0)	1592	282 (17,7)	0,90 [0,78; 1,06]; 0,248 ^b
SUSTAIN 6	1648	492 (29,9)	1649	544 (33,0)	0,90 [0,82; 1,00]; 0,054 ^b
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				
Abbruch wegen UEs					
PIONEER 6	1591	184 (11,6)	1592	104 (6,5)	1,77 [1,41; 2,23]; < 0,001 ^b
SUSTAIN 6	1648	215 (13,0)	1649	110 (6,7)	1,96 [1,57; 2,44]; < 0,001
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				
Pankreatitis					
PIONEER 6 ^c	1591	1 (0,1)	1592	3 (0,2)	0,33 [0,03; 3,20]; 0,411 ^b
SUSTAIN 6 ^d	1648	11 (0,7)	1649	14 (0,8)	0,79 [0,36; 1,73]; 0,689
Gesamt	entfällt ^e				
Schwere Hypoglykämien ^f					
PIONEER 6	1591	17 (1,1)	1592	12 (0,8)	1,42 [0,68; 2,96]; 0,529 ^b
SUSTAIN 6	1648	17 (1,1) ^g	1649	15 (0,9)	1,13 [0,57; 2,26]; 0,794 ^b
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				
Symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker < 56 mg/dl)					
PIONEER 6	Endpunkt nicht erhoben				
SUSTAIN 6	keine verwertbaren Daten ^h				
Symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)					
PIONEER 6	Endpunkt nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	579 (35,1)	1649	547 (33,2)	1,06 [0,96; 1,16]; 0,249 ^b
Therapieabbruch wegen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
PIONEER 6	1591	108 (6,8)	1592	26 (1,6)	4,16 [2,72; 6,34]; < 0,001 ^b
SUSTAIN 6	1642	130 (7,9)	1644	23 (1,4)	5,66 [3,65; 8,77]; < 0,001 ^b
Gesamt	qualitative Evidenzsynthese				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)					
PIONEER 6	Endpunkt nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	849 (51,5)	1649	584 (35,4)	1,45 [1,34; 1,58]; < 0,001
Übelkeit (PT, UE)					
PIONEER 6	Endpunkt nicht erhoben				
SUSTAIN 6	1648	323 (19,6)	1649	129 (7,8)	2,51 [2,07; 3,04]; < 0,001

Tabelle 32: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Semaglutid		Placebo		Semaglutid vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erbrechen (PT, UE)					
PIONEER 6			Endpunkt nicht erhoben		
SUSTAIN 6	1648	209 (12,7)	1649	77 (4,7)	2,72 [2,11; 3,50]; < 0,001
Diarrhö (PT, UE)					
PIONEER 6			Endpunkt nicht erhoben		
SUSTAIN 6	1648	299 (18,1)	1649	185 (11,2)	1,62 [1,36; 1,92]; < 0,001
Reaktionen an der Injektionsstelle ⁱ					
PIONEER 6			Endpunkt nicht erhoben		
SUSTAIN 6	1648	17 (1,0)	1649	21 (1,3)	0,81 [0,43; 1,53]; 0,625
Appetit vermindert (PT, UE)					
PIONEER 6			Endpunkt nicht erhoben		
SUSTAIN 6	1648	161 (9,8)	1649	28 (1,7)	5,75 [3,87; 8,54]; < 0,001
<p>a. ohne Erfassung von diabetischen Folgekomplikationen</p> <p>b. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [23])</p> <p>c. adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. ≥ 3-fache Erhöhung der oberen Normalwertgrenze der Serumlipase und / oder der Serumamylase und 3. Nachweis mittels bildgebender Verfahren. Es wurden nur schwerwiegende Ereignisse erfasst.</p> <p>d. umfasst folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Akute Pankreatitis (SMQ [narrow scope], UE)“ und „Akute und chronische Pankreatitis (HLT, UE)“.</p> <p>e. Aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen des Endpunkts in den beiden Studien, wurde keine qualitative Evidenzsynthese durchgeführt.</p> <p>f. Schwere Hypoglykämien waren solche, die als SUE eingestuft wurden.</p> <p>g. leicht diskrepante Angaben zwischen dem aktuellen Dossier (17 Patientinnen und Patienten) und dem Dossier des pU vom 30.10.2018 (16 Patientinnen und Patienten). Die Diskrepanz hat keine qualitative Auswirkung auf das Ergebnis.</p> <p>h. diskrepante Angaben zwischen dem aktuellen Dossier und dem Dossier vom 30.10.2018:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dossier vom 30.10.2018: 502 (30,5 %) vs. 470 (28,5 %); RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,07 [0,96; 1,19]; 0,222 ▫ Aktuelle Bewertung: 382 (23,2 %) vs. 355 (21,5 %); RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,08 [0,95; 1,22]; 0,268 <p>i. umfasst folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA-Version 18.0): „Reaktionen an der Verabreichungsstelle (HLT, UE)“, „Reaktionen an der Anwendungs- und Instillationsstelle (HLT, UE)“, „Reaktionen an der Infusionsstelle (HLT, UE)“ und „Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT, UE)“.</p> <p>HLT: High Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 33: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo

Endpunkt- kategorie	Semaglutid			Placebo			Semaglutid vs. Placebo
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Analyse- zeitpunkt ^b MW (SE) ^c	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Analyse- zeitpunkt ^b MW (SE) ^c	
Endpunkt Studie							MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2 MCS ^d							
PIONEER 6				Instrument nicht erhoben			
SUSTAIN 6	k. A. ^e	47,9 (11,5) ^f	0,4 (0,2)	k. A. ^e	48,2 (11,4) ^f	-0,1 (0,2)	0,6 [-0,1; 1,3]; 0,102
SF-36v2 PCS ^d							
PIONEER 6				Instrument nicht erhoben			
SUSTAIN 6	k. A. ^e	42,3 (9,6) ^f	1,1 (0,2)	k. A. ^e	41,4 (9,9) ^f	0,1 (0,2)	1,1 [0,5; 1,6]; < 0,001 SMD: 0,1 [0,0; 0,2] ^{f, g}
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. PIONEER 6: Behandlungsende; SUSTAIN 6: Woche 104</p> <p>c. MW und SE (Änderung zum Analysezeitpunkt pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich); ANCOVA mit dem/den zur jeweiligen Studie gehörenden Stratifizierungsfaktor(en) und dem Wert zu Studienbeginn als Variablen</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>e. Es liegen Angaben dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten Werte zu Studienbeginn bzw. zum Analysezeitpunkt vorlagen, nicht jedoch dazu, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingingen. Zum Analysezeitpunkt lagen für 89 % und 88 % der Patientinnen und Patienten im Semaglutid- bzw. Placeboarm Erhebungen vor.</p> <p>f. leicht diskrepante Angaben zwischen dem aktuellen Dossier und dem Dossier vom 30.10.2018. Dargestellt sind die Angaben aus dem aktuellen Dossier.</p> <p>g. Dossier vom 30.10.2018: SMD [95 %-KI]: 0,2 [0,1; 0,2]</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>							

Tabelle 34: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: HbA1c und Körpergewicht) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo

Endpunkt- kategorie	Semaglutid			Placebo			Semaglutid vs. Placebo
	Endpunkt Studie	N ^a Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Analyse- zeitpunkt ^b MW (SE) ^c	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Analyse- zeitpunkt ^b MW (SE) ^c	
Morbidität							
HbA1c [%] (ergänzend dargestellt)							
PIONEER 6	k. A. ^d	8,2 (1,6)	-1,0 (0,0)	k. A. ^d	8,2 (1,6)	-0,3 (0,0)	-0,7 [-0,7; -0,6]; < 0,001
SUSTAIN 6	k. A. ^d	8,7 (1,5) ^e	-1,3 (0,0)	k. A. ^d	8,7 (1,5) ^e	-0,4 (0,0)	-0,9 [-1,0; -0,8]; < 0,001
Körpergewicht [kg] (ergänzend dargestellt)							
PIONEER 6	k. A. ^f	91,0 (21,4)	-4,2 (0,1)	k. A. ^f	90,8 (21,0)	-0,8 (0,1)	-3,4 [-3,8; -3,0]; < 0,001
SUSTAIN 6	k. A. ^f	92,3 (20,7) ^e	-4,2 (0,2)	k. A. ^f	91,9 (20,5) ^e	-0,6 (0,2)	-3,7 [-4,1; -3,2]; < 0,001
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. PIONEER 6: Behandlungsende; SUSTAIN 6: Woche 104</p> <p>c. MW und SE (Änderung zum Analysezeitpunkt pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich); ANCOVA mit dem/den zur jeweiligen Studie gehörenden Stratifizierungsfaktor(en) und dem Wert zu Studienbeginn als Variablen</p> <p>d. Es liegen Angaben dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten Werte zu Studienbeginn bzw. zum Analysezeitpunkt vorlagen, nicht jedoch dazu, wie viele in die Auswertung einfließen. In der Studie PIONEER 6 lagen zum Analysezeitpunkt für 95 % und 94 % der Patientinnen und Patienten im Semaglutid- bzw. Placeboarm Erhebungen vor, in der Studie SUSTAIN 6 waren es 90 % und 88 %.</p> <p>e. Diskrepante Angaben zwischen dem aktuellen Dossier und dem Dossier vom 30.10.2018. Dargestellt sind die Angaben aus dem aktuellen Dossier.</p> <p>f. Es liegen Angaben dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten Werte zu Studienbeginn bzw. zum Analysezeitpunkt vorlagen, nicht jedoch dazu, wie viele in die Auswertung einfließen. In der Studie PIONEER 6 lagen zum Analysezeitpunkt für 94 % und 93 % der Patientinnen und Patienten im Semaglutid- bzw. Placeboarm Erhebungen vor, in der Studie SUSTAIN 6 waren es 89 % und 88 %.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Auf Basis der Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zum Nachteil von Semaglutid + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie in folgenden Endpunkten:

- Abbruch wegen UEs
 - Therapieabbruch wegen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC])

Nicht für alle Endpunkte liegen Ergebnisse aus beiden Studien vor, zum Teil, weil sie nur in einer Studie erhoben wurden (zumeist in der Studie SUSTAIN 6) oder weil Daten nicht verwertbar oder interpretierbar sind. Auf Basis der Studie SUSTAIN 6 zeigen sich zusätzlich statistisch signifikante Ergebnisse zum Nachteil von Semaglutid + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie in folgenden Endpunkten:

- retinale Fotokoagulation
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)
 - Übelkeit (PT, UE)
 - Erbrechen (PT, UE)
 - Diarrhö (PT, UE)
- Appetit vermindert (PT, UE)

Für den Endpunkt MACE zeigt sich in der Studie SUSTAIN 6 zwar ein statistisch signifikanter Vorteil. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt aus der Studie PIONEER 6 sind jedoch nicht interpretierbar, da die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts keine gleichgerichteten Effekte zeigen. Dies stellt die Ergebnisse zum Endpunkt MACE aus der Studie SUSTAIN 6 infrage. Insgesamt zeigt sich für diesen Endpunkt daher kein Vor- oder Nachteil. Für die anderen dargestellten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

A.3.1 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Studie PIONEER 6 für die Gesamtraten SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA dargestellt, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.

Tabelle 35: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Semaglutid N = 1591	Placebo N = 1592
PIONEER 6		
Gesamtrate SUEs^c	324 (20,4)	371 (23,3)
Herzerkrankungen	100 (6,3)	114 (7,2)
Akuter Myokardinfarkt	21 (1,3)	22 (1,4)
Instabile Angina pectoris	20 (1,3)	15 (0,9)
Gastrointestinale Erkrankungen	28 (1,8)	24 (1,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19 (1,2)	21 (1,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	79 (5,0)	78 (4,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	25 (1,6)	35 (2,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (1,4)	22 (1,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	18 (1,1)	26 (1,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	37 (2,3)	40 (2,5)
Erkrankungen des Nervensystems	45 (2,8)	49 (3,1)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	30 (1,9)	35 (2,2)
Akute Nierenschädigung	16 (1,0)	15 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	28 (1,8)	19 (1,2)
Pneumonie	15 (0,9)	22 (1,4)
Gefäßerkrankungen	26 (1,6)	28 (1,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 20.1		
c. Einschließlich diabetische Folgekomplikationen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 36: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Semaglutid N = 1591	Placebo N = 1592
PIONEER 6		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	184 (11,6)	104 (6,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	108 (6,8)	26 (1,6)
Übelkeit	46 (2,9)	8 (0,5)
Erbrechen	24 (1,5)	4 (0,3)
Diarrhoe	22 (1,4)	6 (0,4)
abdominale Beschwerden	10 (0,6)	2 (0,1)
Dyspepsie	7 (0,4)	4 (0,3)
Obstipation	6 (0,3)	0 (0)
gastroösophageale Refluxerkrankung	4 (0,3)	0 (0)
Flatulenz	2 (0,1)	0 (0)
Pankreatitis akut	0 (0)	2 (0,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (1,2)	7 (0,4)
Appetit vermindert	16 (1,0)	2 (0,1)
Hypoglykämie	2 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (1,1)	13 (0,8)
Geschmacksstörung	4 (0,3)	1 (0,1)
Kopfschmerz	3 (0,2)	2 (0,1)
ischämischer Schlaganfall	3 (0,2)	2 (0,1)
Schwindelgefühl	2 (0,1)	3 (0,2)
Enzephalopathie	2 (0,1)	0 (0)
Lethargie	2 (0,1)	0 (0)
Untersuchungen	15 (0,9)	3 (0,2)
Lipase erhöht	6 (0,4)	0 (0)
Amylase erhöht	4 (0,3)	0 (0)
Pankreasenzyme erhöht	3 (0,2)	1 (0,1)
Calcitonin im Blut erhöht	2 (0,1)	1 (0,1)
Gewicht erniedrigt	2 (0,1)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (0,9)	15 (0,9)
Adenokarzinom des Kolons	3 (0,2)	1 (0,1)
Hepatozelluläres Karzinom	2 (0,1)	1 (0,1)
Lungenkrebs mit Metastasen	2 (0,1)	0 (0)
Pankreaskarzinom mit Metastasen	2 (0,1)	1 (0,1)
Adenokarzinom der Pankreas	0 (0)	2 (0,1)
Cholangiokarzinom	0 (0)	2 (0,1)

Tabelle 36: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Semaglutid N = 1591	Placebo N = 1592
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (0,5)	5 (0,3)
Asthenie	3 (0,2)	2 (0,1)
Ermüdung	2 (0,1)	2 (0,1)
Herzerkrankungen	6 (0,4)	10 (0,6)
Myokardinfarkt	2 (0,1)	0 (0)
akuter Myokardinfarkt	1 (0,1)	3 (0,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (0,4)	7 (0,4)
Pneumonie	0 (0)	3 (0,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	5 (0,3)	2 (0,1)
Myalgie	2 (0,1)	1 (0,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (0,3)	3 (0,2)
Pruritus	2 (0,1)	1 (0,1)
Ausschlag	2 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (0,2)	9 (0,6)
akute Nierenschädigung	1 (0,1)	4 (0,3)
chronische Nierenerkrankung	1 (0,1)	2 (0,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (0,2)	2 (0,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,1)	1 (0,1)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (0,1)	3 (0,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,1)	5 (0,3)
Cholelithiasis	0 (0)	3 (0,2)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,1)	2 (0,1)
Gefäßerkrankungen	1 (0,1)	4 (0,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 20.1		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

A.3.2 Kumulative Inzidenzen

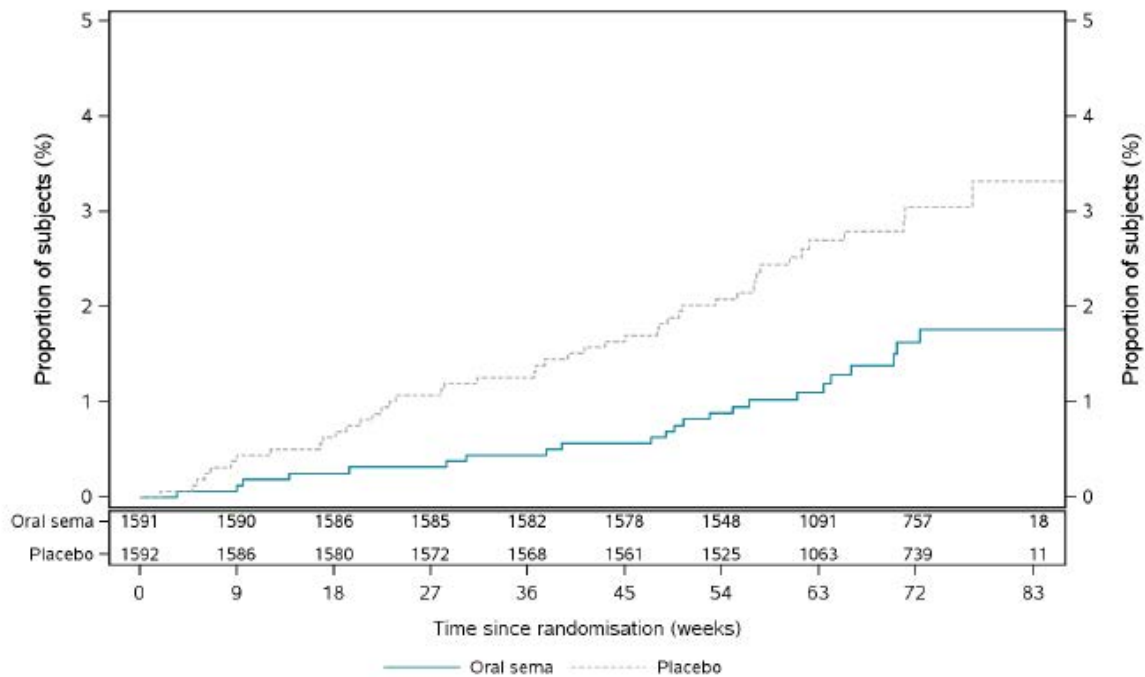


Abbildung 7: Kumulative Inzidenzen zum Endpunkt Gesamtmortalität (PIONEER 6)

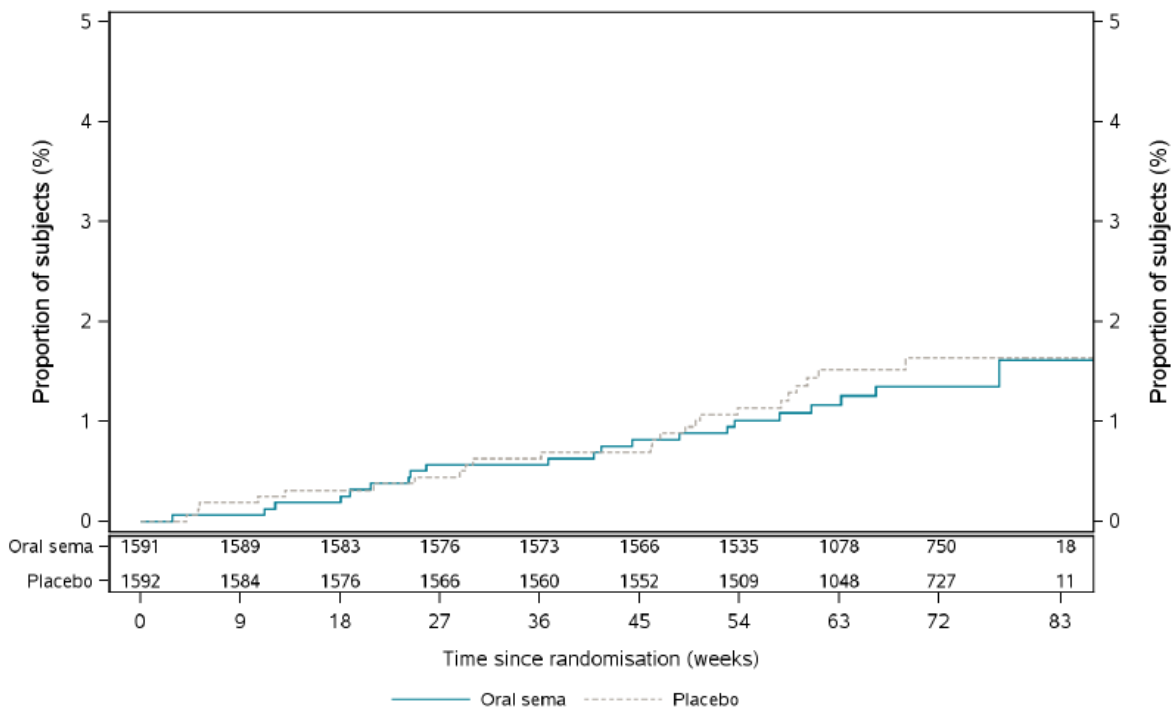


Abbildung 8: Kumulative Inzidenzen zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (PIONEER 6)

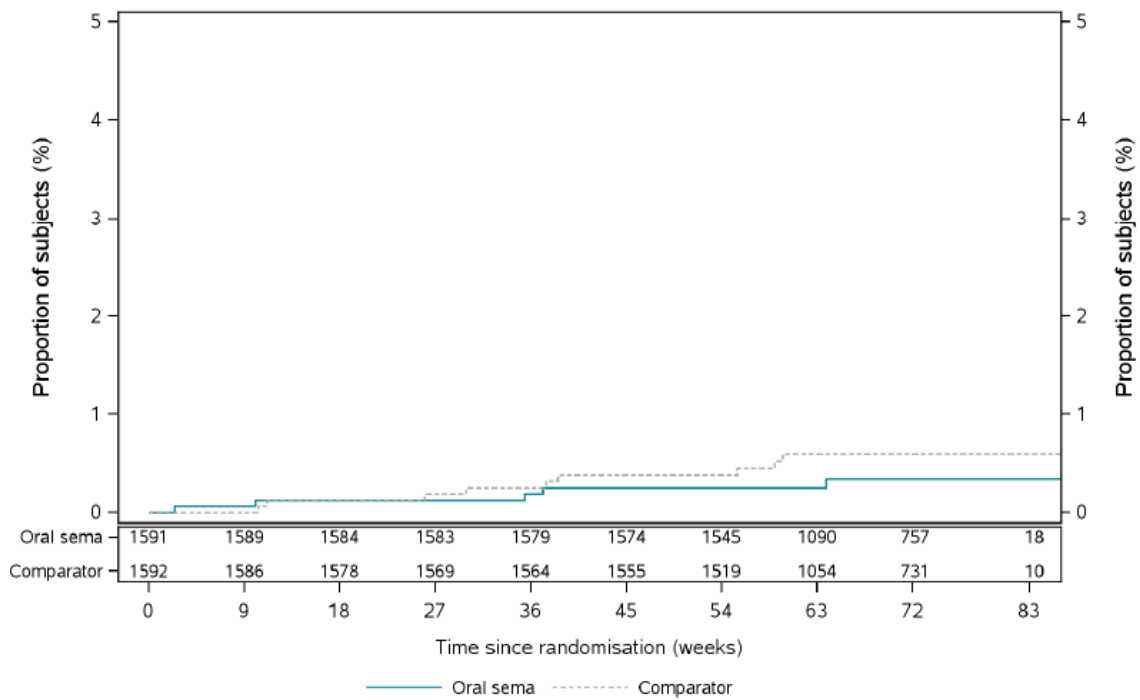


Abbildung 9: Kumulative Inzidenzen zum Endpunkt TIA (PIONEER 6)

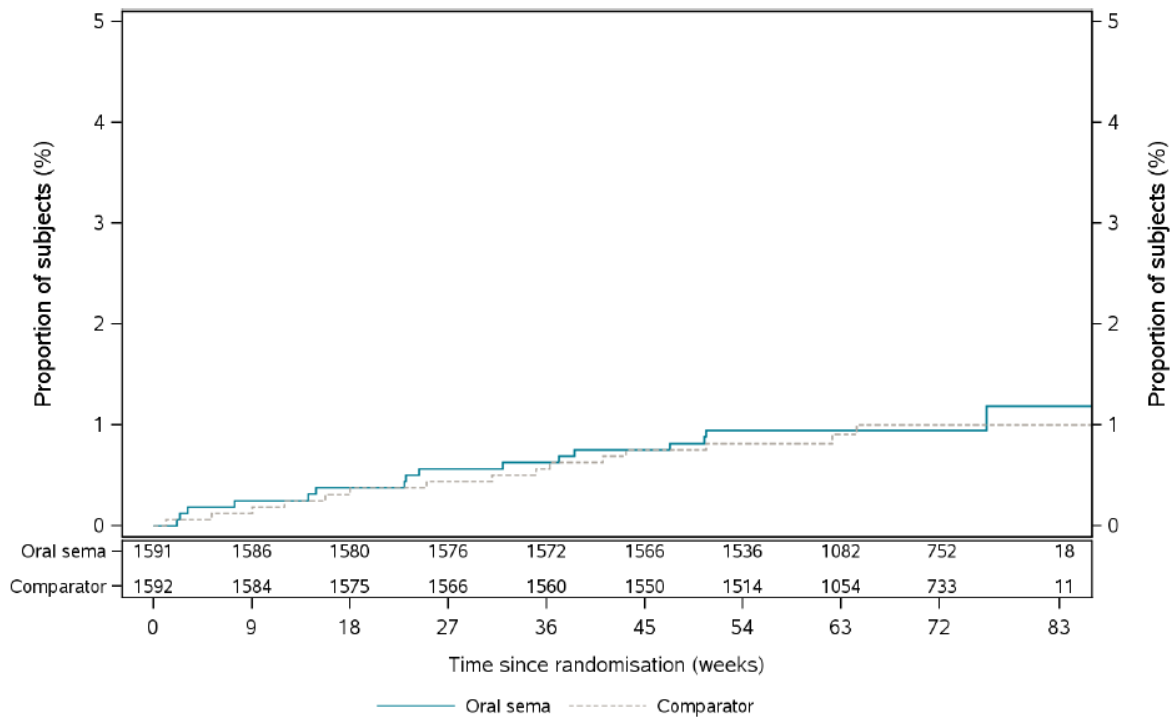


Abbildung 10: Kumulative Inzidenzen zum Endpunkt akute Nierenschädigung (PIONEER 6)

A.3.3 Forest Plots

Semaglutid vs. Placebo
Gesamtmortalität

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

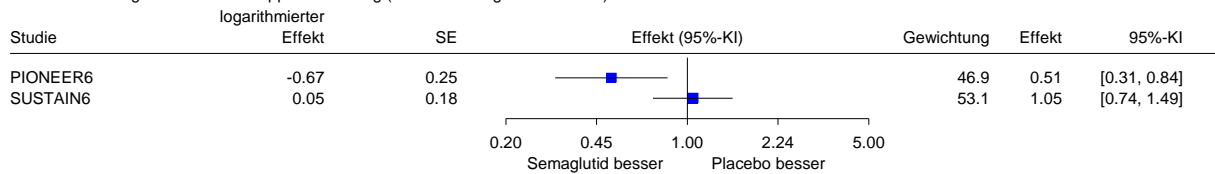


Abbildung 11: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität

Semaglutid vs. Placebo
HbA1c

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

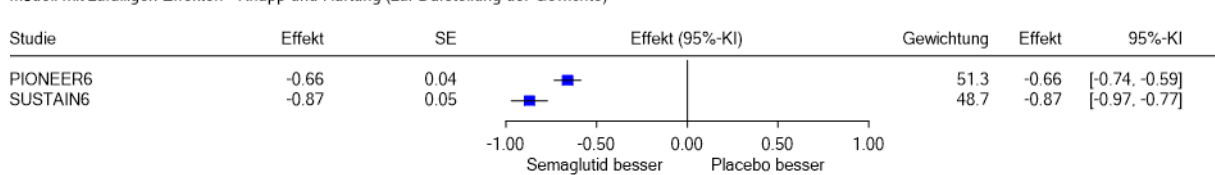


Abbildung 12: Forest Plot zum Endpunkt HbA1c

Anhang B Ergebnisse (Fragestellung B)

B.1 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 37: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Semaglutid + Metformin N = 410	Empagliflozin + Metformin N = 409
PIONEER 2		
Gesamtrate UEs	292 (71,2)	284 (69,4)
SOC		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (2,7)	11 (2,7)
Herzerkrankungen	20 (4,9)	24 (5,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	13 (3,2)	8 (2,0)
Augenerkrankungen	34 (8,3)	21 (5,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	167 (40,7)	58 (14,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (5,9)	30 (7,3)
Affektionen der Leber und Gallenblase	10 (2,4)	11 (2,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	102 (24,9)	131 (32,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27 (6,6)	36 (8,8)
Untersuchungen	40 (9,8)	38 (9,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	46 (11,2)	50 (12,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	53 (12,9)	65 (15,9)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (3,7)	7 (1,7)
Erkrankungen des Nervensystems	42 (10,2)	54 (13,2)
Psychiatrische Erkrankungen	15 (3,7)	11 (2,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	26 (6,3)	45 (11,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	14 (3,4)	26 (6,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24 (5,9)	22 (5,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	16 (3,9)	23 (5,6)
Gefäßerkrankungen	17 (4,1)	26 (6,4)
PT		
Bauch aufgetrieben	10 (2,4)	0 (0)
Abdominalschmerz	11 (2,7)	4 (1,0)
Schmerzen Oberbauch	21 (5,1)	6 (1,5)
Arthralgie	6 (1,5)	11 (2,7)
Rückenschmerzen	20 (4,9)	20 (4,9)
Balanoposthitis	0 (0)	10 (2,4)
Bronchitis	11 (2,7)	10 (2,4)

Tabelle 37: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Semaglutid + Metformin N = 410	Empagliflozin + Metformin N = 409
Obstipation	17 (4,1)	4 (1,0)
Appetit vermindert	21 (5,1)	2 (0,5)
Diabetische Retinopathie	13 (3,2)	4 (1,0)
Diarrhoe	38 (9,3)	13 (3,2)
Dyspepsie	21 (5,1)	7 (1,7)
Gastroenteritis	13 (3,2)	7 (1,7)
Kopfschmerz	13 (3,2)	17 (4,2)
Hypertonie	11 (2,7)	14 (3,4)
Grippe	8 (2,0)	21 (5,1)
Lipase erhöht	14 (3,4)	7 (1,7)
Nasopharyngitis	20 (4,9)	18 (4,4)
Übelkeit	81 (19,8)	10 (2,4)
Pollakisurie	0 (0)	13 (3,2)
Polyurie	0 (0)	12 (2,9)
Infektion der oberen Atemwege	13 (3,2)	12 (2,9)
Harnwegsinfektion	11 (2,7)	13 (3,2)
Erbrechen	30 (7,3)	7 (1,7)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise aus Modul 4 B übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 38: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Semaglutid + Metformin N = 410	Empagliflozin + Metformin N = 409
PIONEER 2		
Gesamtrate SUEs^b	28 (6,8)	37 (9,0)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 39: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Semaglutid + Metformin N = 410	Empagliflozin + Metformin N = 409
PIONEER 2		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	44 (10,7)	18 (4,4)
Gastrointestinale Erkrankungen	33 (8,0)	3 (0,7)
Übelkeit	21 (5,1)	2 (0,5)
Erbrechen	11 (2,7)	1 (0,2)
Abdominalschmerz	5 (1,2)	0 (0)
Diarrhoe	4 (1,0)	1 (0,2)
Schmerzen Oberbauch	3 (0,7)	0 (0)
Bauch aufgetrieben	2 (0,5)	0 (0)
abdominale Beschwerden	1 (0,2)	0 (0)
Dyspepsie	1 (0,2)	0 (0)
Gastritis	1 (0,2)	0 (0)
gastroösophageale Refluxerkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Pankreatitis	1 (0,2)	0 (0)
Pankreatitis akut	1 (0,2)	0 (0)
Dünndarmobstruktion	1 (0,2)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (1,0)	1 (0,2)
Appetit vermindert	4 (1,0)	0 (0)
diabetische Ketoacidose	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,0)	3 (0,7)
akute Nierenschädigung	1 (0,2)	0 (0)
Chromurie	1 (0,2)	0 (0)
Nephrolithiasis	1 (0,2)	0 (0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,2)	0 (0)
Polyurie	0 (0)	2 (0,5)
Harninkontinenz	0 (0)	1 (0,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (0,7)	2 (0,5)
Asthenie	2 (0,5)	1 (0,2)
Arzneimittelunverträglichkeit	1 (0,2)	0 (0)
Ermüdung	0 (0)	1 (0,2)
Untersuchungen	3 (0,7)	0 (0)
Amylase erhöht	1 (0,2)	0 (0)
pH Magensaft erniedrigt	1 (0,2)	0 (0)
Lipase erhöht	1 (0,2)	0 (0)
Gewicht erniedrigt	1 (0,2)	0 (0)

Tabelle 39: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Semaglutid + Metformin	Empagliflozin + Metformin
	N = 410	N = 409
Herzerkrankungen	2 (0,5)	1 (0,2)
akuter Myokardinfarkt	1 (0,2)	0 (0)
Linksschenkelblock	1 (0,2)	0 (0)
Tachykardie	1 (0,2)	0 (0)
Tachykardie ventrikulär	1 (0,2)	0 (0)
akutes Koronarsyndrom	0 (0)	1 (0,2)
Vorhofflattern	0 (0)	1 (0,2)
Herzinsuffizienz chronisch	0 (0)	1 (0,2)
Affektionen der Leber und Gallenblase	2 (0,5)	0 (0)
Cholezystitis	1 (0,2)	0 (0)
Cholelithiasis	1 (0,2)	0 (0)
Steatosis hepatis	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,5)	4 (1,0)
Lethargie	1 (0,2)	0 (0)
Synkope	1 (0,2)	0 (0)
Kopfschmerz	0 (0)	1 (0,2)
Lakunärfarkt	0 (0)	1 (0,2)
Muskelkontraktionen unwillkürlich	0 (0)	1 (0,2)
Präsynkope	0 (0)	1 (0,2)
Somnolenz	0 (0)	1 (0,2)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (0,5)	0 (0)
Schlaflosigkeit	1 (0,2)	0 (0)
Panikattacke	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,2)	0 (0)
Vertigo	1 (0,2)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,2)	1 (0,2)
postoperative tiefe Beinvenenthrombose	1 (0,2)	0 (0)
Kontusion	0 (0)	1 (0,2)
Oberschenkelhalsfraktur	0 (0)	1 (0,2)
Schambeinfraktur	0 (0)	1 (0,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,2)	0 (0)
rektales Adenokarzinom	1 (0,2)	0 (0)

Tabelle 39: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Semaglutid + Metformin N = 410	Empagliflozin + Metformin N = 409
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	5 (1,2)
Gastroenteritis	0 (0)	1 (0,2)
Harnwegsinfektion	0 (0)	2 (0,5)
Urosepsis	0 (0)	1 (0,2)
vulvovaginale Pilzinfektion	0 (0)	1 (0,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (0,2)
Arthralgie	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0)	2 (0,5)
Dermatitis	0 (0)	1 (0,2)
Hyperhidrosis	0 (0)	1 (0,2)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	1 (0,2)
periphere Gefäßerkrankung	0 (0)	1 (0,2)
a. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise aus Modul 4 B übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
von Boxberg, Christoph	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Diabetes Föderation e. V.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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