



IQWiG-Berichte – Nr. 1086

**Semaglutid  
(Diabetes mellitus Typ 2) –  
Addendum zum Auftrag A20-93**

**Addendum**

Auftrag: A21-30  
Version: 1.0  
Stand: 26.03.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A20-93

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

10.03.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-30

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Kirsten Janke
- Matthias Maiworm
- Cornelia Rüdig
- Volker Vervölgyi

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

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

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite     |
|---|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>  | <b>iv</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>   | <b>v</b>  |
| <b>1 Hintergrund.....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2 Bewertung.....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>2.1 Vom pU nachgereichte Responderanalysen für den Endpunkt<br/>        gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels SF-36v2 .....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>2.2 Fragestellung B: Semaglutid in Kombination mit 1 anderen<br/>        blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) – vom pU nachgereichte<br/>        Responderanalysen .....</b> | <b>2</b>  |
| <b>2.3 Zusammenfassung.....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>3 Literatur .....</b>  | <b>6</b>  |
| <b>Anhang A – Zusätzliche Fragestellung des pU – vom pU nachgereichte<br/>    Responderanalysen .....</b>   | <b>7</b>  |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich:<br>Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin ..... | 3            |
| Tabelle 2: Semaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Diabetes<br>mellitus Typ 2 bei Erwachsenen .....                        | 5            |
| Tabelle 3: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich:<br>Semaglutid vs. Placebo .....                               | 8            |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| MCS              | Mental Component Summary   |
| PCS              | Physical Component Summary                                       |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer                                     |
| SF-36v2          | Short Form-36 Health Survey Version 2                            |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.03.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-93 (Semaglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In der Nutzenbewertung A20-93 wurde für Fragestellung B die Studie PIONEER 2 zur Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) bei Erwachsenen 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, eingeschlossen. In der Studie wird Semaglutid mit Empagliflozin verglichen, jeweils in Kombination mit Metformin. Für die weiteren Fragestellungen der Nutzenbewertung (Fragestellungen A, C und D) lagen keine relevanten Daten vor.

Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) über die Fragestellungen der Nutzenbewertung hinaus eine zusätzliche Fragestellung bearbeitet: Semaglutid zusätzlich zu einer Standardtherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie. Für diese zusätzliche Fragestellung legt der pU im Dossier die Studien SUSTAIN 6 und 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 [2]).

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien PIONEER 2 und SUSTAIN 6 mittels Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2) erhoben, während in der Studie PIONEER 6 keine Erhebung des Endpunkts erfolgte. Für die Studien PIONEER 2 und SUSTAIN 6 lagen zum SF-36v2 jeweils Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU im Nachgang zur mündlichen Anhörung [3,4] für diese Studien Responderanalysen vorgelegt, in denen eine Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite eingesetzt wird. Der G-BA hat daher das IQWiG mit der Bewertung dieser nachgereichten Analysen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [5] beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2 Bewertung**

### **2.1 Vom pU nachgereichte Responderanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels SF-36v2**

Der pU legt gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts [6,7] für den SF-36v2 post hoc durchgeführte Analysen zu 15 % der Skalenspannweite vor. Der pU hat dabei die Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite für die normierten Werte der Summenscores (körperlicher [PCS] und psychischer [MCS]) unter Berücksichtigung der beobachteten Werte einer Normstichprobe von 2009 bestimmt. Der Ansatz deckt sich mit dem in der Dossierbewertung A20-90 [8] beschriebenen Ansatz. Die vom pU vorgelegten Analysen zur Studie PIONEER 2 sind daher für die vorliegende Bewertung für Fragestellung B (Semaglutid in Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin) relevant und werden herangezogen. Für die Einzeldomänen des SF-36v2 hat der pU Auswertungen vorgelegt, für die die Responseschwellen auf Basis des gleichen Ansatzes wie für die Summenscores bestimmt wurden. Diese Auswertungen werden ergänzend dargestellt. Die vorgelegten Analysen zur Studie SUSTAIN 6 werden für die vom pU zusätzlich bearbeitete Fragestellung (Semaglutid zusätzlich zu einer Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko) in Anhang A beschrieben.

### **2.2 Fragestellung B: Semaglutid in Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) – vom pU nachgereichte Responderanalysen**

Die nachgereichten Responderanalysen des pU zur Studie PIONEER 2 für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels SF-36v2 beziehen sich auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zum Behandlungsende (Woche 52).

#### **Verzerrungspotenzial**

Für das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse anhand der Responderanalysen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels SF-36v2 ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Nutzenbewertung A20-93 [1]. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt wird wegen der fehlenden Verblindung in der Studie PIONEER 2 bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft.

Aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials können für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2 maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

#### **Ergebnisse**

Tabelle 1 fasst 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, für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität



gemessen anhand des SF-36v2 zusammen. Die Daten des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 1: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid + Metformin vs. Empagliflozin + Metformin

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt   | Semaglutid +<br>Metformin |  | Empagliflozin +<br>Metformin |  | Semaglutid + Metformin<br>vs. Empagliflozin +<br>Metformin<br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|---|---------------------------|--|------------------------------|--|--|
|   | N <sup>a</sup>            | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | N <sup>a</sup>               | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) |  |
| <b>PIONEER 2</b>  |                           |  |                              |  |  |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>   |                           |  |                              |  |  |
| SF-36v2 <sup>c</sup>  |                           |  |                              |  |  |
| körperlicher Summenscore<br>(PCS) <sup>d</sup>  | 386                       | 27 (7,0)   | 382                          | 33 (8,6)   | 0,81 [0,50; 1,32];<br>0,530  |
| psychischer Summenscore<br>(MCS) <sup>d</sup>   | 386                       | 39 (10,1)  | 382                          | 44 (11,5)  | 0,88 [0,58; 1,32];<br>0,544  |
| körperliche<br>Funktionsfähigkeit <sup>d</sup>  | 386                       | 59 (15,3)  | 383                          | 58 (15,1)  | 1,01 [0,72; 1,41]  |
| körperliche Rollenfunktion <sup>d</sup>   | 386                       | 56 (14,5)  | 382                          | 83 (21,7)  | 0,67 [0,49; 0,91]  |
| körperlicher Schmerz <sup>d</sup>   | 386                       | 99 (25,6)  | 383                          | 108 (28,2)   | 0,91 [0,72; 1,15]  |
| allgemeine<br>Gesundheitswahrnehmung <sup>d</sup>   | 386                       | 111 (28,8)   | 383                          | 89 (23,2)  | 1,24 [0,97; 1,57]  |
| Vitalität <sup>d</sup>  | 386                       | 78 (20,2)  | 383                          | 77 (20,1)  | 1,01 [0,76; 1,33]  |
| soziale Funktionsfähigkeit <sup>d</sup>   | 386                       | 58 (15,0)  | 383                          | 55 (14,4)  | 1,05 [0,74; 1,47]  |
| emotionale Rollenfunktion <sup>d</sup>  | 386                       | 85 (22,0)  | 382                          | 83 (21,7)  | 1,01 [0,78; 1,32]  |
| psychisches Wohlbefinden <sup>d</sup>   | 386                       | 51 (13,2)  | 383                          | 59 (15,4)  | 0,86 [0,61; 1,21]  |
| <p>a. Zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 liegen für 94 % bzw. 93 % der randomisierten Patientinnen und Patienten Erhebungen vor.</p> <p>b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [9]])</p> <p>c. In der Studie PIONEER 2 wurde die Akutversion des Fragebogens mit einer Recallzeit von 1 Woche eingesetzt.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite ermittelt anhand der empirischen Minima und Maxima aus einer Normstichprobe von 2009, siehe Angaben in Table 7.1 des Manuals des SF-36 [10]; dies entspricht einer Verbesserung um folgende Werte: körperlicher Summenscore (PCS): <math>\geq 9,7</math> Punkte, psychischer Summenscore (MCS): <math>\geq 9,6</math> Punkte, körperliche Funktionsfähigkeit: <math>\geq 5,8</math> Punkte, körperliche Rollenfunktion: <math>\geq 5,3</math> Punkte, körperlicher Schmerz: <math>\geq 5,9</math> Punkte, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: <math>\geq 6,6</math> Punkte, Vitalität: <math>\geq 6,5</math> Punkte, soziale Funktionsfähigkeit: <math>\geq 5,9</math> Punkte, emotionale Rollenfunktion: <math>\geq 6,9</math> Punkte, psychisches Wohlbefinden: <math>\geq 7,4</math> Punkte.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2</p> |                           |  |                              |  |  |

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36v2 zeigt sich auf Basis der Responderanalysen zur Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite jeweils 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.

### **Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2 wurde auf Basis der Responderanalysen zur Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite gemäß der in der Dossierbewertung beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch das Alter oder das Geschlecht identifiziert.

### **Gesamtaussage zum Zusatznutzen**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2 ergibt sich auf Basis der Responderanalysen zur Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite weder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen noch eine relevante Effektmodifikation durch das Alter oder das Geschlecht. Die Aussage zum Zusatznutzen von Semaglutid für Fragestellung B (Semaglutid in Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin) aus der Dossierbewertung A20-93 ändert sich somit nicht.

## **2.3 Zusammenfassung**

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Semaglutid aus der Dossierbewertung A20-93 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Semaglutid unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-93 und des vorliegenden Addendums.

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

| Fragestellung   | Indikation <sup>a</sup>  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>   | 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"> <li>▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid)</li> </ul>   | 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"> <li>▪ <b>Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid)</b> oder</li> <li>▪ <b>Metformin + Empagliflozin</b> oder</li> <li>▪ Metformin + Liraglutid<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin<sup>d</sup></li> </ul> | 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"> <li>▪ <b>Humaninsulin + Metformin</b> oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Empagliflozin<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Liraglutid<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ <b>Humaninsulin<sup>e</sup></b></li> </ul>                  | 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"> <li>▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>c</sup> oder Liraglutid<sup>c</sup>)</li> </ul>   | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| <p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA</p> <p>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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>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)</p> <p>d. wenn Metformin gemäß Fachinformation kontraindiziert oder unverträglich ist</p> <p>e. wenn Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid gemäß Fachinformation kontraindiziert oder unverträglich oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |  |   |   |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.02.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-93\\_semaglutid\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-93_semaglutid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. 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](https://www.iqwig.de/download/A18-75_Semaglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V; hier: Wirkstoff Semaglutid (D-597); stenografisches Wortprotokoll [online]. 2021 [Zugriff: 17.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-606/2021-03-09\\_Wortprotokoll\\_Semaglutid\\_D-597.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-606/2021-03-09_Wortprotokoll_Semaglutid_D-597.pdf).
4. Novo Nordisk Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1032: Semaglutid (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 13): Diabetes mellitus Typ 2); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/606/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Novo Nordisk Pharma. Semaglutid (Rybelsus/ Ozempic); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.02.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/606/#dossier>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_dwa-entwurf-fuer-version-6-0\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf).
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Filgotinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 19.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-90\\_filgotinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-90_filgotinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
9. 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).
10. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.

## **Anhang A – Zusätzliche Fragestellung des pU – vom pU nachgereichte Responderanalysen**

Die nachgereichten Responderanalysen des pU zur Studie SUSTAIN 6 für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels SF-36v2 beziehen sich auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zum Auswertungszeitpunkt Woche 104.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2 aus der Studie SUSTAIN 6 dargestellt. Die Daten des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 3: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Semaglutid vs. Placebo

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt   | Semaglutid     |  | Placebo        |  | Semaglutid vs. Placebo<br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|---|----------------|--|----------------|--|--|
|   | N <sup>a</sup> | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | N <sup>a</sup> | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) |  |
| <b>SUSTAIN 6</b>  |                |  |                |  |  |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>   |                |  |                |  |  |
| SF-36v2 <sup>c</sup>  |                |  |                |  |  |
| körperlicher Summenscore (PCS) <sup>d</sup>   | 1466           | 192 (13,1)   | 1443           | 167 (11,6)   | 1,13 [0,93; 1,37];<br>0,248                                    |
| psychischer Summenscore (MCS) <sup>d</sup>  | 1466           | 233 (15,9)   | 1443           | 215 (14,9)   | 1,07 [0,90; 1,26];<br>0,533                                    |
| körperliche Funktionsfähigkeit <sup>d</sup>   | 1467           | 370 (25,2)   | 1443           | 344 (23,8)   | 1,06 [0,93; 1,20]  |
| körperliche Rollenfunktion <sup>d</sup>   | 1467           | 370 (25,2)   | 1443           | 334 (23,1)   | 1,09 [0,96; 1,24]  |
| körperlicher Schmerz <sup>d</sup>   | 1467           | 426 (29,0)   | 1443           | 386 (26,7)   | 1,09 [0,97; 1,22]  |
| allgemeine Gesundheitswahrnehmung <sup>d</sup>  | 1467           | 435 (29,7)   | 1443           | 365 (25,3)   | 1,17 [1,04; 1,32]  |
| Vitalität <sup>d</sup>  | 1467           | 302 (20,6)   | 1443           | 256 (17,7)   | 1,16 [1,00; 1,35]  |
| soziale Funktionsfähigkeit <sup>d</sup>   | 1467           | 280 (19,1)   | 1443           | 264 (18,3)   | 1,04 [0,90; 1,21]  |
| emotionale Rollenfunktion <sup>d</sup>  | 1466           | 389 (26,5)   | 1443           | 379 (26,3)   | 1,01 [0,89; 1,14]  |
| psychisches Wohlbefinden <sup>d</sup>   | 1467           | 337 (23,0)   | 1443           | 260 (18,0)   | 1,27 [1,10; 1,47]  |
| <p>a. Zum Auswertungszeitpunkt Woche 104 liegen für 89 % bzw. 88 % der randomisierten Patientinnen und Patienten Erhebungen vor.</p> <p>b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [9]])</p> <p>c. In der Studie SUSTAIN 6 wurde die Standardversion des Fragebogens mit einer Recallzeit von 4 Wochen eingesetzt.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite ermittelt anhand der empirischen Minima und Maxima aus einer Normstichprobe von 2009, siehe Angaben in Table 7.1 des Manuals des SF-36 [10]; dies entspricht einer Verbesserung um folgende Werte: körperlicher Summenscore (PCS): <math>\geq 9,4</math> Punkte, psychischer Summenscore (MCS): <math>\geq 9,6</math> Punkte, körperliche Funktionsfähigkeit: <math>\geq 5,7</math> Punkte, körperliche Rollenfunktion: <math>\geq 5,4</math> Punkte, körperlicher Schmerz: <math>\geq 6,1</math> Punkte, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: <math>\geq 7,1</math> Punkte, Vitalität: <math>\geq 7,1</math> Punkte, soziale Funktionsfähigkeit: <math>\geq 6,0</math> Punkte, emotionale Rollenfunktion: <math>\geq 6,3</math> Punkte, psychisches Wohlbefinden: <math>\geq 7,9</math> Punkte.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2</p> |                |  |                |  |  |

Auf Basis der Studie SUSTAIN 6 zeigen sich weder für den körperlichen noch für den psychischen Summenscore des SF-36v2 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2 kein Vor- oder Nachteil von Semaglutid im Vergleich mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie.