

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Semaglutid (Ozempic[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4 D

*Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2
Diabetes mellitus in der Kombination mit Insulin*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.10.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	8
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	8
4.2 Methodik	13
4.2.1 Fragestellung	13
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	15
4.2.3 Informationsbeschaffung	20
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	20
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	20
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	21
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	23
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	23
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	25
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	25
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	26
4.2.5.2.1 Demographische Charakteristika	26
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität eingeschlossener Endpunkte	27
4.2.5.3 Meta-Analysen	27
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	29
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	29
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	30
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	32
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	32
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	41
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	43
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	45
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	53
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	54
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	55
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	58

4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	58
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	59
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	59
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	59
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	59
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	60
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	60
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	62
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	62
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	63
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	63
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	64
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	64
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	65
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	65
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	65
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	66
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	66
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	66
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	66
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	67
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	67
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	67
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	68
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	69
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	70
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	70
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	70
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	70
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	71
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	72
4.7	Referenzliste.....	73
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		76
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		80
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		82
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		83
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		120
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		134

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung	10
Tabelle 4-2: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung	16
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Demographische Charakteristika	48
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen	49
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Antidiabetische Begleitmedikation	50
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	56
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	60
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	60
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	60
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	61
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	61

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	63
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	64
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	64
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	66
Tabelle 4-26: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	69
Tabelle 4-27: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	72
Tabelle 4-28: Suchstrategie für RCT in Medline	77
Tabelle 4-29: Suchstrategie für RCT in EMBASE	77
Tabelle 4-30: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries.....	78
Tabelle 4-31: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern.....	80
Tabelle 4-32: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	82
Tabelle 4-33: Liste der ausgeschlossenen Studien.....	83
Tabelle 4-34 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SUSTAIN 5	120
Tabelle 4-35 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SUSTAIN 5.....	135

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	57
Abbildung 4-3: CONSORT-Flow-Chart zur Studie SUSTAIN 5.....	133

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BOT	Basal unterstützte orale Therapie
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
DTSQ	<i>Diabetes treatment satisfaction questionnaire</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FPG	Nüchtern-Plasmaglukosespiegel (<i>Fasting Plasma Glucose</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin A _{1c}
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
OAD	Orales Antidiabetikum
qd	1-mal täglich
qw	1-mal wöchentlich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized controlled trial</i>)
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung (<i>Standard deviation</i>)
SF-36v2	<i>36-Item Short Form Survey (Version 2)</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (<i>Sodium glucose cotransporter-2</i>)
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus

Abkürzung	Bedeutung
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TZD	Thiazolidindion
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Was ist der medizinische Zusatznutzen von Semaglutid in der zugelassenen Dosierung als Kombinationstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin, mit oder einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie?

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Semaglutid in der Kombination mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2017-B-214) die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin¹ *oder* Liraglutid¹) bestimmt [1].

Im vorliegenden Modul 4D werden ausschließlich Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung betrachtet. Die zVT für diese Patienten ist die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin).

Bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)“ kommen, je nach unzureichender Insulintherapie im aktuellen Regime, orientierend an der NVL [2] folgende Optimierungsmöglichkeiten in Betracht:

- Wechsel zu Basalinsulin ± Metformin
- Wechsel zur konventionellen Insulintherapie ± Metformin
- Wechsel zur intensivierten Insulintherapie ± Metformin
- Wechsel des Insulins (Basal- und/oder Bolusinsulin) und/oder Erhöhung der Insulindosis.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid zieht Novo Nordisk auch Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie heran.

Insulinanaloga sind in der Versorgung etablierte Wirkstoffe [3] Langzeitergebnisse zeigen ein vergleichbares Wirksamkeits- und Risikoprofil für Insulinanaloga [4]. Insbesondere ist aus dem vom G-BA festgestellten therapeutisch vergleichbaren Nutzen [5, 6], die Vergleichbarkeit von Humaninsulin und Insulinanaloga gegeben. Insgesamt sind Insulinanaloga als geeignete Komparatoren anzusehen und als zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für kurzfristige als auch für langfristige Endpunkte anzuerkennen. Studien mit Insulinanaloga werden daher für das vorliegende Modul 4D ebenfalls berücksichtigt. Beim Kostenvergleich werden jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin herangezogen.

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

Zugelassene Dosierungen für Semaglutid s.c. sind 0,25 mg, 0,5 mg und 1,0 mg 1-mal wöchentlich. Die Startdosierung von 0,25 mg Semaglutid stellt keine Erhaltungsdosis dar [7].

Datenquellen

Im Studienprogramm der Novo Nordisk Pharma GmbH wurde die Studie SUSTAIN 5 identifiziert, die potentiell für die Darstellung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Kombinationstherapie mit Insulin gegenüber der zVT „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)“ geeignet ist. Da die Operationalisierung der Insulintherapie in dieser Studie von den Anforderungen des G-BA abweicht, wurde im vorliegenden Dossier von einer detaillierten Darstellung der Ergebnisse abgesehen. Die Charakteristika der Studie SUSTAIN 5 sind in Abschnitt 4.3.1.2 und die Begründung für die Nichtberücksichtigung in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Eine Übersicht des gesamten Studienprogramms findet sich in Tabelle 4-3 und eine Übersicht der Ausschlussgründe findet sich in Tabelle 4-4.

Auch die durchgeführte bibliographische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern ergaben außer SUSTAIN 5 keine weiteren relevanten Studien (RCT) im Anwendungsgebiet, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid in der Kombinationstherapie mit Insulin herangezogen werden können. Die Ergebnisse der Suchen finden sich in Abschnitt 4.3.1.1 und die Dokumentation der Recherche in Anhang 4-A und Anhang 4-B.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Semaglutid in der Kombinationstherapie mit Insulin sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

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

	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin, mit oder einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	A1	Andere Indikation als E1
Intervention	E2	Semaglutid (0,5 mg oder 1,0 mg/Woche) in Kombination mit Insulin mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel in der jeweils zugelassenen Dosierung und Anwendung	A2	Andere Intervention als E2
Komparator	E3	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)	A3	Andere Vergleichsintervention als A3

		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	
Endpunkte	E4	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtmortalität - Morbidität <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt) • Mikrovaskuläre Ereignisse (Nephropathie, diabetische Retinopathie) - Lebensqualität - Unerwünschte Ereignisse 	A4	Keine Angaben zu mindestens einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT)	A5	Studie ist keine RCT
Studiendauer	E6	Studiendauer von mindestens 24 Wochen	A6	Studien kürzer als E6
Publikationstyp	E7	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne ausführliche Ergebnisberichte, Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
Sprache	E8	Deutsch oder Englisch	A8	Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch

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

Nicht zutreffend, da keine Studie identifiziert wurde, die den Anforderungen des G-BA für einen Vergleich von Semaglutid in Kombination mit Insulin gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)“ entspricht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Da keine Studie identifiziert wurde, die den Anforderungen des G-BA für einen Vergleich von Semaglutid in Kombination mit Insulin gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)“ entspricht, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid in diesem Anwendungsgebiet nicht nachweisbar.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Semaglutid ist mit der Zulassung durch die *European Medicines Agency* (EMA) bereits nachgewiesen [8]. Da allerdings keine Studie identifiziert wurde, die den Anforderungen des G-BA für einen Vergleich von Semaglutid in Kombination mit Insulin gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)“ entspricht, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid in diesem Anwendungsgebiet nicht nachweisbar.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Semaglutid (Ozempic®) ist von der *European Medicines Agency* (EMA) und damit auch in Deutschland seit dem 08.02.2018 zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität sowohl zur Monotherapie als auch zur Add-on-Kombinationstherapie zugelassen. In der Monotherapie ist Semaglutid (Ozempic®) zugelassen, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist. In der Kombinationstherapie ist Semaglutid zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM zugelassen [8].

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Semaglutid ist mit der Zulassung durch die EMA bereits nachgewiesen [8].

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

Was ist der medizinische Zusatznutzen von Semaglutid in der zugelassenen Dosierung als Kombinationstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin, mit oder einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie?

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Semaglutid in der Kombination mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2017-B-214) die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin¹ *oder* Liraglutid¹) bestimmt [1].

Im vorliegenden Modul 4D werden ausschließlich Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung betrachtet. Die zVT für diese Patienten ist die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin).

Bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)“ kommen, je nach unzureichender Insulintherapie im aktuellen Regime, orientierend an der NVL (Zitat NVL) folgende Optimierungsmöglichkeiten in Betracht:

- Wechsel zu Basalinsulin ± Metformin
- Wechsel zur konventionellen Insulintherapie ± Metformin
- Wechsel zur intensivierten Insulintherapie ± Metformin
- Wechsel des Insulins (Basal- und/oder Bolusinsulin) und/oder Erhöhung der Insulindosis.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid zieht Novo Nordisk auch Insulinaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie heran.

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

Insulinaloga sind in der Versorgung etablierte Wirkstoffe [3]. Langzeitergebnisse zeigen ein vergleichbares Wirksamkeits- und Risikoprofil für Insulinaloga [4]. Insbesondere ist aus dem vom G-BA festgestellten therapeutisch vergleichbaren Nutzen [5, 6], die Vergleichbarkeit von Humaninsulin und Insulinaloga gegeben. Insgesamt sind Insulinaloga als geeignete Komparatoren anzusehen und als zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für kurzfristige als auch für langfristige Endpunkte anzuerkennen. Studien mit Insulinaloga werden daher für das vorliegende Modul 4D ebenfalls berücksichtigt. Beim Kostenvergleich werden jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin herangezogen.

Zugelassene Dosierungen für Semaglutid s.c. sind 0,25 mg, 0,5 mg und 1,0 mg 1-mal wöchentlich. Die Startdosierung von 0,25 mg Semaglutid stellt keine Erhaltungsdosis dar [7].

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Für die Auswahl in die Bewertung einzubeziehender Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer und des Publikationstyps (Tabelle 4-2) formuliert.

Tabelle 4-2: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung

		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	
Patienten- population	E1	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	A1	Andere Indikation als E1
Intervention	E2	Semaglutid (0,5 mg oder 1,0 mg/Woche) in Kombination mit Insulin mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel in der jeweils zugelassenen Dosierung und Anwendung	A2	Andere Intervention als E2
Komparator	E3	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin) in der zugelassenen bzw. empfohlenen Dosierung und Anwendung	A3	Andere Vergleichsintervention als A3
Endpunkte	E4	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtmortalität - Morbidität <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt) • Mikrovaskuläre Ereignisse (Nephropathie, diabetische Retinopathie) - Lebensqualität - Unerwünschte Ereignisse 	A4	Keine Angaben zu mindestens einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT)	A5	Studie ist keine RCT
Studiendauer	E6	Studiendauer von mindestens 24 Wochen	A6	Studien kürzer als E6
Publikations- typ	E7	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne ausführliche Ergebnisberichte, Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
Sprache	E8	Deutsch oder Englisch	A8	Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Population (E1/A1)

Ozempic® ist von der *European Medicines Agency* (EMA) und damit auch in Deutschland seit dem 08.02.2018 zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität sowohl zur Monotherapie als auch zur Add-on-Kombinationstherapie zugelassen. In der Monotherapie ist Semaglutid (Ozempic®) zugelassen, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist. In der Kombinationstherapie ist Semaglutid zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM zugelassen [7].

Im vorliegenden Modul 4D werden solche Studien berücksichtigt, die den Effekt von Semaglutid untersuchen, bei:

- Erwachsenen Patienten mit T2DM, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle durch Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität, ein weiteres blutzuckersenkendes Arzneimittel benötigen.

Intervention (E2/A2)

Semaglutid ist als subkutane Injektionslösung in der Dosierung 0,25 mg, 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich zugelassen [8]. 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 [7]. Im vorliegenden Dossier werden daher Studien eingeschlossen, die den Effekt von Semaglutid in der therapeutischen Dosierung von 0,5 mg oder 1,0 mg, jeweils 1-mal wöchentlich, untersuchen.

Mögliche Kombinationspartner von Semaglutid in der Kombination mit Insulin sind Metformin (s. unten), Sulfonylharnstoffe, DPP-4 Inhibitoren, SGLT-2 Inhibitoren, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und Glinide in der jeweils zugelassenen Dosierung und Anwendung.

Vergleichsintervention (E3/A3)

Die vom G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV vom 22.11.2017 (2017-B-214) festgelegte zVT für den Wirkstoff Semaglutid Kombination mit Insulin, mit oder ohne einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel, ist die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin¹ *oder* Liraglutid¹).

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

Im vorliegenden Modul 4D werden ausschließlich Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung betrachtet. Die zVT für diese Patienten ist die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin).

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid zieht Novo Nordisk auch Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie heran.

Insulinanaloga sind in der Versorgung etablierte Wirkstoffe [3]. Langzeitergebnisse zeigen ein vergleichbares Wirksamkeits- und Risikoprofil für Insulinanaloga [4]. Insbesondere ist aus dem vom G-BA festgestellten therapeutisch vergleichbaren Nutzen [5, 6], die Vergleichbarkeit von Humaninsulin und Insulinanaloga gegeben. Insgesamt sind Insulinanaloga als geeignete Komparatoren anzusehen und als zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für kurzfristige als auch für langfristige Endpunkte anzuerkennen. Studien mit Insulinanaloga werden daher für das vorliegende Modul 4D ebenfalls berücksichtigt. Beim Kostenvergleich werden jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin herangezogen.

Optimierung des Humaninsulinregimes

Bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)“ kommen, je nach unzureichender Insulintherapie im aktuellen Regime, orientierend an der NVL [2] folgende Optimierungsmöglichkeiten in Betracht:

- Wechsel zu Basalinsulin ± Metformin
- Wechsel zur konventionellen Insulintherapie ± Metformin
- Wechsel zur intensivierten Insulintherapie ± Metformin
- Wechsel des Insulins (Basal- und/oder Bolusinsulin) und/oder Erhöhung der Insulindosis

Bei der Wahl des verwendeten Insulins und des Insulinregimes sind laut NVL u.a. individuelle Therapieziele, Patientenpräferenz, individuelle Verträglichkeit und Kontraindikationen sowie das individuelle Hypoglykämierisiko zu berücksichtigen.

Metformin

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

Endpunkte (E4/A4)

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 22.11.2017 (2017-B-214) neben *Mortalität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* die folgenden patientenrelevanten Morbiditätspunkte für die vorliegende Indikation genannt [1]:

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

Studientyp (E5/A5)

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

Studiendauer (E6/A6)

Die Mindeststudiendauer, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie Typ 2 Diabetes mellitus zu treffen, wird vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin mit 24 Wochen angegeben [10]. Es werden daher nur Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen. Dieses entspricht den Vorgaben der EMA [11].

Publikationstyp (E7/E8)

Da Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin in die Bewertung eingeschlossen werden sollen und deren Qualität auf Basis des CONSORT-Statements beurteilt werden soll, werden nur solche Publikationstypen eingeschlossen, die ein Mindestmaß an Informationsgehalt beinhalten, um die Qualität der Studie beurteilen zu können. Dies betrifft insbesondere auf primäre Studiendaten zu, anhand derer der Zusatznutzen beurteilt wird.

Sprache (E8/A8)

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 01.08.2018 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie dem „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Für die Suche nach RCTs wurde ein validierter RCT-Filter angewandt [12]. Eine Beschränkung bezüglich des Zeitpunkts der Veröffentlichung wurde nicht vorgenommen. Im ersten Schritt wurde nach RCTs mit der relevanten Intervention gesucht. Im zweiten Schritt wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie mittels der Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt.

Alle Suchstrategien und Trefferzahlen sind in Anhang 4-A gelistet, die ausgeschlossenen Dokumente befinden sich in Anhang 4-C.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Suche in Studienregistern erfolgte am 01.08.2018 in den folgenden Registern:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>)

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die identifizierte Studie entspricht nicht den Anforderungen des G-BA für einen Vergleich von Semaglutid in Kombination mit Insulin gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)“. Daher wurde auf eine detaillierte Ergebnisdarstellung sowie auf die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene verzichtet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

In der für die Nutzenbewertung von Semaglutid in Kombination mit Insulin bei Patienten mit T2DM relevanten Studie SUSTAIN 5 wurden die folgenden Patientencharakteristika zu Baseline erhoben und dokumentiert. Die Darstellung der Patientencharakteristika findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.2.5.2.1 Demographische Charakteristika

- Alter und Altersgruppen (18 – 64 Jahre; 65 – 74 Jahre; 75 – 84 Jahre, \geq 85 Jahre)
- Geschlecht
- Länder
- Abstammung und Ethnizität
- Gewicht
- Größe
- *Body Mass Index* (BMI), BMI Gruppe und
- Taillenumfang

Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen

- Nierenfunktion (eGFR: *estimated glomerular filtration rate*) und Stadium der Niereninsuffizienz (normal / mild / moderat / schwer / Endstadium)

- Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankung (klinisch/subklinisch)
- Raucherstatus
- Diabetesdauer in Jahren
- HbA_{1c} und Nüchtern-Plasmaglukosespiegel (FPG)

Antidiabetische Begleitmedikation

- Orale Antidiabetika
- Basalinsulin, Basalinsulindosis

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität eingeschlossener Endpunkte

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

Gemäß AM-NutzenV § 2 Abs. 3 [13] umfassen patientenrelevante therapeutische Effekte insbesondere die „*Verbesserung des Gesundheitszustandes*“, die „*Verkürzung der Krankheitsdauer*“, die „*Verlängerung des Überlebens*“, die „*Verringerung von Nebenwirkungen*“ sowie die „*Verbesserung der Lebensqualität*“.

Der primäre Endpunkt der Studie SUSTAIN 5 war die Änderung des HbA_{1c}-Wertes nach 30 Wochen. Außerdem wurden die Änderung des Körpergewichts bis Woche 30, die gesundheitsbezogene Lebensqualität (DTSQ, SF-36), Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse sowie weitere diabetesspezifische Endpunkte erhoben.

Da die Studie SUSTAIN 5 den Anforderungen des G-BA für einen Vergleich von Semaglutid in Kombination mit Insulin gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)“ nicht entspricht, wird auf eine detaillierte Ergebnisdarstellung verzichtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten¹ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet² werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität³ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet D (Kombination mit Insulin) gegenüber der zVT „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)“ liegt keine relevante Studie vor, die den Anforderungen des G-BA entspricht. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

¹ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

² Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

³ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es liegt keine relevante RCT für die Nutzenbewertung von Semaglutid im Anwendungsgebiet D (Kombination mit Insulin) vor, die den Anforderungen des G-BA entspricht. Daher sind auch keine Sensitivitätsanalysen zu beschreiben.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es liegt keine relevante RCT für die Nutzenbewertung von Semaglutid im Anwendungsgebiet D (Kombination mit Insulin) vor, die den Anforderungen des G-BA entspricht. Daher sind auch keine Subgruppenanalysen zu beschreiben.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“², „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“³ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“⁴, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist⁵.

¹ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

³ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

⁴ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

⁵ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt, da keine relevante Studie im Anwendungsgebiet D (Kombination mit Insulin) identifiziert wurde, die den Anforderungen des G-BA entspricht. Daher ist auch kein indirekter Vergleich zu beschreiben.

¹ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
Zulassungsstudien					
NN9535-1821 (Phase 2-Studie)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg 0,2 mg 0,4 mg 0,8 mg 1,6 mg Liraglutid s.c. qd, Open-Label, 1,2 mg 1,8 mg Semaglutid-Placebo s.c., qw Als Monotherapie
NN9535-3623 (SUSTAIN 1)	ja	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg 0,5 mg Semaglutid-Placebo s.c., qw 1,0 mg 0,5 mg Als Monotherapie
NN9535-3626 (SUSTAIN 2)	ja	ja	abgeschlossen	56 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg + Sitagliptin-Placebo 1,0 mg + Sitagliptin-Placebo Sitagliptin oral, qd 100 mg + Semaglutid-Placebo 0,5 mg 100 mg + Semaglutid-Placebo 1,0 mg Als Zusatztherapie zu Metformin und/oder Thiazolidindion
NN9535-3624 (SUSTAIN 3)	ja	ja	abgeschlossen	56 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg Exenatid ER, s.c., qw 2,0 mg Als Zusatztherapie zu 1-2 OAD ¹

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
NN9535-3625 (SUSTAIN 4)	ja	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Insulin glargin, s.c., qd initial 10 IU, danach <i>treat-to-target</i> Als Zusatztherapie zu Metformin ± Sulfonylharnstoff
NN9535-3627 (SUSTAIN 5)	ja	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Placebo s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Als Zusatztherapie zu Basalinsulin ± Metformin
NN9535-3744 (SUSTAIN 6)	ja	ja	abgeschlossen	104 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Semaglutid-Placebo 0,5 mg 1,0 mg Als Zusatztherapie zu <i>Standard of Care</i> (1-2 OAD oder Insulin (Basal-, lang wirksames oder Mischinsulin ± Metformin) und Begleitmedikation zur Behandlung der kardiovaskulären Erkrankung)
NN9535-4091 (SUSTAIN-Japan OAD)	ja	ja	abgeschlossen	56 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg 1 zusätzliches OAD ² Als Monotherapie oder als Zusatztherapie zu 1 OAD ²
NN9535-4092 (SUSTAIN-Japan Monotherapie)	ja	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Sitagliptin oral, qd 100 mg Als Monotherapie

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
NN9924-3790 (Phase 2-Studie)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid oral, qd 2,5 mg 2,5 mg/5 mg 5,0 mg/10 mg 5,0 mg/10 mg/20 mg 5,0 mg/10 mg/20 mg/ 40 mg 20 mg 40 mg Semaglutid-Placebo, oral, qd Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Als Monotherapie oder Add-on zu bestehender Therapie mit Metformin
Weitere/laufende Studien					
NN9535-4191 (Phase 2 Studie)	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid s.c., qd 0,05 mg 0,05 mg/0,1 mg 0,05 mg/0,1 mg/0,2 mg 0,05 mg/0,1 mg/0,2 mg/ 0,3 mg 0,05 mg/0,1 mg/0,2 mg/ 0,3 mg flexible Dosierung Liraglutid s.c. qd 0,3 mg 0,3 mg/0,6 mg 0,3 mg/0,6 mg/1,2 mg 0,3 mg/0,6 mg/1,2 mg/ 1,8 mg Placebo (entsprechend)
NN9535-4216 (SUSTAIN 7)	nein	ja	abgeschlossen	40 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Dulaglutid s.c., qw 0,75 mg 1,5 mg Als Zusatztherapie zu Metformin

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
NN9535-4270 (SUSTAIN 8)	nein	ja	laufend Ende: 10/2018	52 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg + Canagliflozin- Placebo Canagliflozin oral 300 mg + Semaglutid- Placebo Als Zusatztherapie zu Metformin
NN9535-4269 (SUSTAIN 9)	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Semaglutid-Placebo s.c., qw Titration bis 1,0 mg Als Zusatztherapie zu einem SGLT-2 Inhibitor
NN9535-4339 (SUSTAIN 10)	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Liraglutid s.c., qd Titration bis 1,2 mg Als Zusatztherapie zu 1-3 OAD ³ .
NN9535-4114 (SUSTAIN-CHINA MRCT)	nein	ja	laufend Ende: 05/2019	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw Titration bis 0,5 mg + Sitagliptin-Placebo Titration bis 1,0 mg + Sitagliptin-Placebo Sitagliptin oral, qd 100 mg + Semaglutid- Placebo 0,5 mg 100 mg + Semaglutid- Placebo 1,0 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
Semaglutid oral (PIONEER-Studienprogramm)⁴					
NN9924-4248 (Phase 1 Studie)	nein	ja	laufend Ende: 11/2018	12 Wochen	Semaglutid oral qd, 3, 7 oder 14 mg flexible Dosierung Placebo qd

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
NN9924-4233 (PIONEER 1)	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid oral, qd 3 mg 7 mg 14 mg Placebo Als Monotherapie
NN9924-4223 (PIONEER 2)	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid oral, qd 14 mg Empagliflozin oral, qd 25 mg In Kombination mit Metformin
NN9924-4222 (PIONEER 3)	nein	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Semaglutid oral qd 3 mg 7 mg 14 mg Sitagliptin 100 mg In Kombination mit Metformin (\pm SU)
NN9924-4224 (PIONEER 4)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Semaglutid oral qd 14 mg Liraglutid s.c. qd 18 mg Placebo qd In Kombination mit Metformin (\pm 1 SGLT-2-Inhibitor)
NN924-4234 (PIONEER 5)	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid oral qd 14 mg Placebo Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion, in Kombination mit 1-2 OAD und/oder Basalinsulin

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
NN9924-4221 (PIONEER 6)	nein	ja	laufend: Ende: 10/2018	19 Monate	Semaglutid oral qd 14 mg Placebo Als Zusatztherapie zu <i>Standard of Care</i> (1-2 OAD oder Insulin (Basal-, lang wirksames oder Mischinsulin ± Metformin) und Begleitmedikation zur Behandlung der kardio-vaskulären Erkrankung)
NN9924-4257 (PIONEER 7)	nein	ja	laufend: Ende: 03/2019	52 Wochen	Semaglutid oral qd 3, 7 oder 14 mg flexible Dosierung Sitagliptin qd 100 mg In Kombination mit 1-2 OAD
NN9924-4280 (PIONEER 8)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Semaglutid oral qd 3 mg Titration von 3 mg auf 7 mg Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Placebo qd In Kombination mit Insulin (± Metformin)
NN9924-4281 (PIONEER 9)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Semaglutid oral qd 3 mg 7 mg 14 mg Placebo qd Liraglutid s.c. qd 0,9 mg In Kombination mit 1 OAD
NN9924-4282 (PIONEER 10)	nein	ja	abgeschlossen	57 Wochen	Semaglutid oral qd 3 mg 7 mg 14 mg Dulaglutid s.c. qw 0,75 mg In Kombination mit 1 OAD
NN9924-4338 (PIONEER ^o 11)	nein	ja	laufend: Ende: 09/2021	26 Wochen	Semaglutid oral qd Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
NN9924-4309 (PIONEER 12)	nein	ja	laufend: Ende: 08/2021	26 Wochen	Semaglutid oral qd Sitagliptin
<p>1: Metformin (≥ 1500 mg oder maximal tolerierte Dosis) und/oder Thiazolidindion und Sulfonylharnstoff (\geq halbe maximale zugelassene Dosis oder maximal tolerierte Dosis) (\geq halbe maximale zugelassene Dosis oder maximal tolerierte Dosis).</p> <p>2: Sulfonylharnstoff, Glinid, α-Glucosidase Inhibitor oder Thiazolidindion.</p> <p>3: Metformin (≥ 1500 mg oder maximal tolerierte Dosis) und /oder Sulfonylharnstoff (\geq halbe maximale zugelassene Dosis oder maximal tolerierte Dosis) und/oder SGLT-2 Inhibitor (\geq halbe maximale zugelassene Dosis oder maximal tolerierte Dosis).</p> <p>4: Die Studien des Semaglutid oral Studienprogrammes PIONEER wurden im Rahmen der Semaglutid sc. Zulassung nicht an die Zulassungsbehörde übermittelt, werden hier aber aus Gründen der Transparenz dennoch aufgeführt. Die Zulassung für Semaglutid oral wird in Q3/2020 erwartet.</p>					

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

Die letzte Recherche der Studien des pharmazeutischen Unternehmers hat am 01.08.2018 stattgefunden und war Basis für den abgebildeten Studienstatus.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Zulassungsstudien	
NN9535-1821 (Phase 2 Studie)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in der Monotherapie verabreicht.
NN9535-3623 (SUSTAIN 1)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in der Monotherapie verabreicht.
NN9535-3626 (SUSTAIN 2)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Zusatztherapie zu Metformin und/oder Thiazolidindion verabreicht.
NN9535-3624 (SUSTAIN 3)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Zusatztherapie zu 1-2 OAD verabreicht.
NN9535-3625 (SUSTAIN 4)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Zusatztherapie zu Metformin mit oder ohne einem Sulfonylharnstoff verabreicht.
NN9535-3744 (SUSTAIN 6)	Ausschlusskriterium A1 (Patientenpopulation): Einschlusskriterium E1 nur teilweise erfüllt. Aufgrund ihrer speziellen Patientenpopulation (Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko) wird die Studie in Modul 4E ausführlich dargestellt.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NN9535-4091 (SUSTAIN-Japan OAD)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in der Monotherapie oder als Zusatztherapie zu 1 OAD verabreicht.
NN9535-4092 (SUSTAIN Japan Monotherapie)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in der Monotherapie verabreicht.
NN9924-3790 (Phase 2 Studie)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in der Monotherapie oder als Zusatztherapie zu 1 OAD verabreicht.
Weitere/laufende Studien	
NN9535-4191 (Phase 2 Studie)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9535-4216 (SUSTAIN 7)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Zusatztherapie zu Metformin verabreicht.
NN9535-4270 (SUSTAIN 8)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Zusatztherapie zu Metformin verabreicht.
NN9535-4269 (SUSTAIN 9)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Zusatztherapie zu einem SGLT-2 Inhibitor ± Metformin verabreicht.
NN9535-4339 (SUSTAIN 10)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Zusatztherapie zu 1-3 OAD verabreicht.
NN9535-4114 (SUSTAIN CHINA MRCT)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Zusatztherapie zu Metformin verabreicht.
Semaglutid oral (PIONEER-Studienprogramm)	
NN9924-4248 (Phase 1 Studie)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4233 (PIONEER 1)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4223 (PIONEER 2)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4222 (PIONEER 3)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4224 (PIONEER 4)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4234 (PIONEER 5)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4221 (PIONEER 6)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4257 (PIONEER 7)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4280 (PIONEER 8)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4281 (PIONEER 9)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4282 (PIONEER 10)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4338	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in einer anderen Dosis

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
(PIONEER 11)	als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9924-4309 (PIONEER 12 China)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

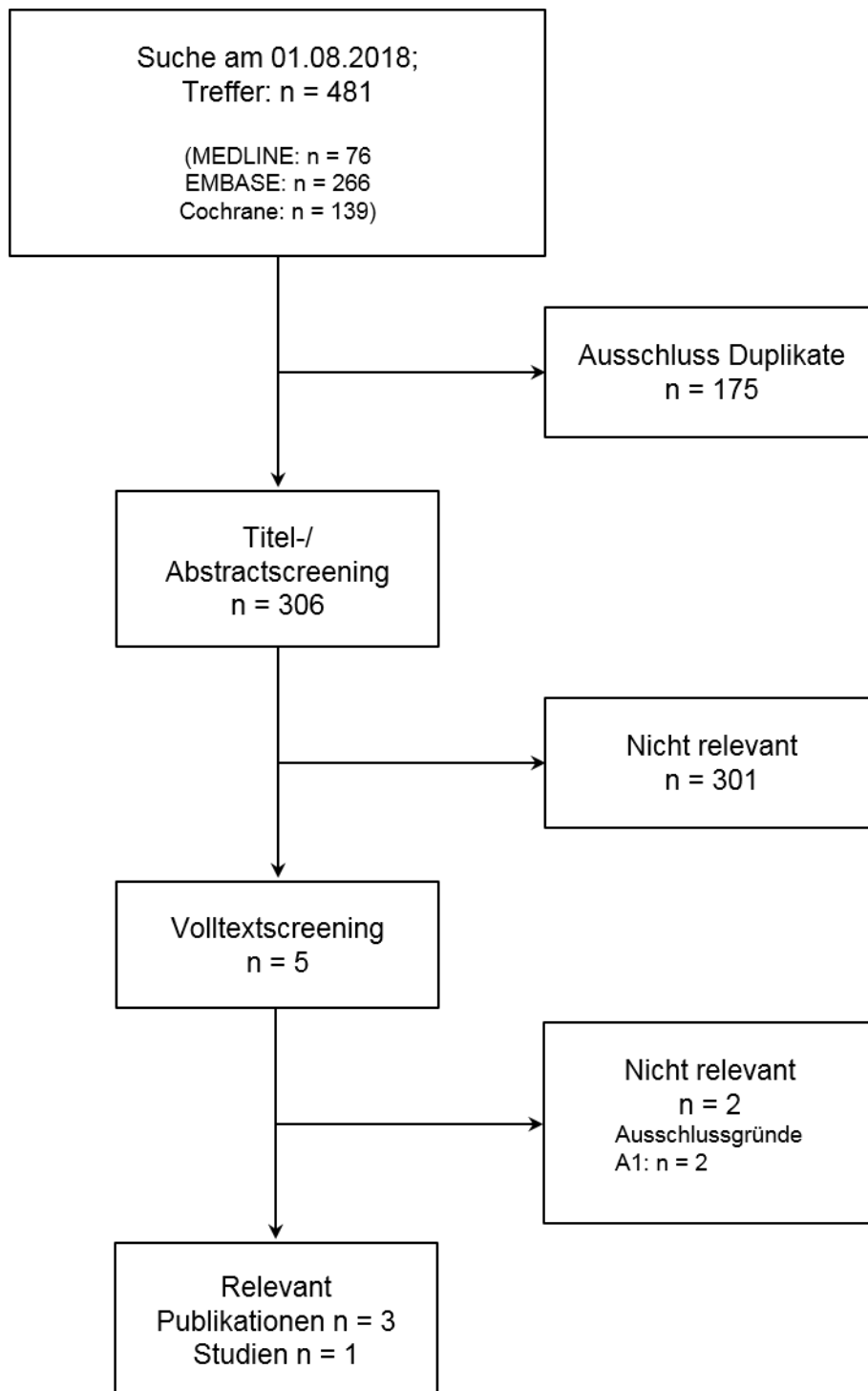


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für direkt vergleichende Studien am 01. August 2018 hat insgesamt 481 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 175 Treffer als Dubletten identifiziert. 301 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen.

Die verbleibenden 5 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Die Studie NN9535-3744 (SUSTAIN 6) [14, 15] des pharmazeutischen Unternehmers erfüllt das Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nur teilweise und wurde hier ausgeschlossen. Aufgrund ihrer speziellen Patientenpopulation wird die Studie in Modul 4E ausführlich dargestellt. Die verbleibenden 3 Publikationen [16-18], die der Studie NN9535-3627 (SUSTAIN 5) des pharmazeutischen Unternehmers entsprechen, wurden eingeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
SUSTAIN 5	clinicaltrials.gov [19] EU-CTR [20] WHO ICTRP [21, 22] PharmNet.Bund [23]	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

Die letzte Suche nach RCT mit Semaglutid in Studienregistern hat am 01.08.2018 stattgefunden und war Basis für den abgebildeten Studienstatus.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
SUSTAIN 5	ja	ja	nein	ja [24]	ja [19-23]	ja [16-18]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SUSTAIN 5 (NN9535-3627)	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit T2DM HbA _{1c} 7,0 – 10,0 % Vorherige Therapie mit stabiler Dosis Basalinsulin (≥ 0,25 IU/kg/Tag und/oder 20 IU/Tag) mit oder ohne Metformin (≥ 1.500 mg/Tag oder maximal tolerierte Dosis) für mind. 90 Tage vor Screening	- Semaglutid 1,0 mg (N = 132) - Semaglutid 0,5 mg (N = 132) - Placebo (gepoolt) ¹ (N = 133) Jeweils als Add-On zu bestehender Therapie mit Basalinsulin ± Metformin	<u>Dosis-Eskalation</u> 4 – 8 Wochen <u>Behandlung insg.</u> 30 Wochen (abzgl. Dosis-Eskalation: 22 – 24 Wochen) <u>Follow-up</u> 5 Wochen	<u>90 Zentren in 5 Ländern:</u> - Deutschland - Japan - Serbien - Slowakei - USA <u>Studienbeginn:</u> 12/2014 <u>Studienende:</u> 11/2015	<u>Primärer Endpunkt:</u> Änderung des HbA _{1c} von Baseline bis Woche 30 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sowie weitere Endpunkte:</u> Änderung des Körpergewichts bis Woche 30, gesundheitsbezogene Lebensqualität (DTSQ, SF-36v2) Sicherheit/Nebenwirkungen
1: Charakterisierung der gepoolten Placebo-Arme (0,5 und 1,0 mg) gemäß Studienbericht SUSTAIN 5 [24]						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1,0 mg	Placebo (gepoolt) ¹	Begleitbehandlung
SUSTAIN 5 (NN9535-3627)	<u>Titrationphase</u> Startdosis: 0,25 mg s.c. qw für 4 Wochen <u>Erhaltungsphase</u> 0,5 mg s.c. qw	<u>Titrationphase</u> Startdosis: 0,25 mg s.c. qw für 4 Wochen; Erhöhung auf 0,5 mg s.c. qw für 4 Wochen <u>Erhaltungsphase</u> 1,0 mg s.c. qw	<u>Titrationphase</u> Startdosis: 0,25 mg s.c. qw für 4 Wochen Erhöhung auf 0,5 mg s.c. qw für 4 Wochen <u>Erhaltungsphase</u> 0,5 mg bzw. 1,0 mg s.c. qw	<u>Begleitmedikation</u> <i>Stabile Dosis Basalinsulin (Insulin glargin, Insulin detemir, Insulin degludec oder NPH- Insulin) ($\geq 0,25$ IU/kg/Tag und/oder 20 IU/Tag) mit oder ohne Metformin (entsprechend lokalen Leitlinien oder lokalem Label und nach Ermessen des Studienarztes; Patienten die bereits zu Baseline Metformin bekamen, sollten die Dosis während der Studie beibehalten)</i> Patienten mit Baseline HbA_{1c} $\leq 8,0$ <i>Reduktion der Insulindosis bei Beginn der Studienmedikation um 20 %</i> <i>Auftitration der Insulindosis von Woche 10 - 16 (falls notwendig und nach festem Schema basierend auf Nüchtern-SMPG); Titration nicht höher als Ausgangsdosis; Dosiserhöhung vor Woche 10 sollte vermieden werden</i> Alle Patienten <i>Von Woche 0 bis 12 durfte die Insulindosis für alle Patienten nach festem Schema basierend auf Nüchtern-SMPG heruntertitriert werden, ansonsten sollte die Basalinsulindosis während der Studie stabil bleiben (Ausnahme: Dosisreduktion: aufgrund von Hypoglykämien und falls Insulin als Notfallmedikation verwendet wurde)</i>
1: Charakterisierung der gepoolten Placebo-Arme (0,5 mg und 1,0 mg) gemäß Studienbericht SUSTAIN 5 [24]				

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Demographische Charakteristika

Studie	SUSTAIN 5 (NN9535-3627)		
	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1,0 mg	Placebo (gepoolt) ¹
Gruppe			
N	132	131	133
<u>Stratum n (%)</u>			
HbA _{1c} ≤ 8,0 % + Metformin n (%)	41 (31,1)	41 (31,1)	40 (30,1)
HbA _{1c} ≤ 8,0 % + kein Metformin	8 (6,1)	8 (6,1)	9 (6,8)
HbA _{1c} > 8,0 % + Metformin	69 (52,3)	69 (52,7)	70 (52,6)
HbA _{1c} > 8,0 % + kein Metformin	14 (10,6)	13 (9,9)	14 (10,5)
<u>Alter (Jahre)</u>			
MW (SD)	59,1 (10,3)	58,5 (9,0)	58,8 (10,9)
18 – 64 Jahre n (%)	93 (70,5)	102 (77,9)	86 (64,7)
65 – 74 Jahre n (%)	32 (24,2)	26 (19,8)	43 (32,3)
75 – 84 Jahre n (%)	7 (5,3)	3 (2,3)	3 (2,3)
≥ 85 Jahre n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
<u>Geschlecht w/m n (%)</u>	58 / 74 (43,9 / 56,1)	54 / 77 (41,2 / 58,8)	62 / 71 (46,6 / 53,4)
<u>Länder n (%)</u>			
Deutschland	25 (18,9)	24 (18,3)	21 (15,8)
Japan	17 (12,9)	22 (16,8)	22 (16,5)
Serbien	17 (12,9)	13 (9,9)	15 (11,3)
Slowakei	13 (9,8)	13 (9,9)	14 (10,5)
USA	60 (45,5)	59 (45)	61 (45,9)
<u>Abstammung n (%)</u>			
Kaukasisch	108 (81,8)	98 (74,8)	101 (75,9)
Afroamerikanisch	4 (3,0)	9 (6,9)	8 (6,0)
Asiatisch	19 (14,4)	23 (17,6)	24 (18,0)
Indigene Völker Amerikas/Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hawaiianer/Pazifische Insulaner	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)

Studie	SUSTAIN 5 (NN9535-3627)		
	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1,0 mg	Placebo (gepoolt) ¹
N	132	131	133
<u>Ethnie n (%)</u> Hispanisch oder Latino	15 (11,4)	12 (9,2)	19 (14,3)
Gewicht (kg) MW (SD)	92,74 (19,57)	92,49 (22,23)	89,88 (21,06)
Größe (m) MW (SD)	1,680 (0,087)	1,696 (0,103)	1,677 (0,108)
<u>BMI (kg/m²)</u> MW (SD)	32,77 (6,01)	32,00 (6,41)	31,77 (6,05)
< 18,5 n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
18,5 – 25 n (%)	10 (7,6)	16 (12,2)	15 (11,3)
25 – 30 n (%)	38 (28,8)	36 (27,5)	40 (30,1)
30 – 35 n (%)	41 (31,1)	43 (32,8)	41 (30,8)
35 – 40 n (%)	27 (20,5)	20 (15,3)	23 (17,3)
≥ 40 n (%)	16 (12,1)	16 (12,2)	14 (10,5)
Taillenumfang (cm) MW (SD)	108,9 (14,30)	108,7 (16,47)	107,4 (15,10)

1: Charakterisierung der gepoolten Placebo-Arme (0,5 mg und 1,0 mg) gemäß Studienbericht SUSTAIN 5 [24]

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen

Studie	SUSTAIN 5 (NN9535-3627)		
	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1,0 mg	Placebo (gepoolt) ¹
N	132	131	133
<u>Nierenfunktionsstörung</u> eGFR (mL/min/ 1,73 m ²) MW (SD)	108,9 (14,30)	108,7 (16,47)	107,4 (15,10)
Normal n (%)	65 (49,2)	70 (53,4)	66 (49,6)
Mild n (%)	55 (41,7)	49 (37,4)	56 (42,1)
Moderat n (%)	12 (9,1)	12 (9,2)	11 (8,3)
Schwer n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endstadium n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<u>Raucherstatus</u> Derzeitiger Raucher n (%)	28 (21,2)	25 (19,1)	23 (17,3)
Nie geraucht n (%)	60 (45,5)	65 (49,6)	69 (51,9)
Früher geraucht n (%)	44 (33,3)	41 (33,3)	41 (30,8)

Studie	SUSTAIN 5 (NN9535-3627)		
	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1,0 mg	Placebo (gepoolt) ¹
N	132	131	133
Diabetesdauer (Jahre) MW (SD)	12,91 (7,59)	13,74 (7,82)	13,30 (7,98)
HbA _{1c} (%) MW (SD)	8,36 (0,83)	8,31 (0,82)	8,42 (0,88)
FPG (mg/dL) MW (SD)	161,0 (62,38)	152,5 (50,91)	154,1 (46,66)
1: Charakterisierung der gepoolten Placebo-Arme (0,5 mg und 1,0 mg) gemäß Studienbericht SUSTAIN 5 [24]			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS): Antidiabetische Begleitmedikation

Studie	SUSTAIN 5 (NN9535-3627)		
	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1,0 mg	Placebo (gepoolt) ¹
N	132	131	133
<u>Patienten mit Basalinsulin-Therapie zu Baseline</u>			
Insulin glargin n (%)	76 (57,58)	70 (53,44)	67 (50,38)
Insulin detemir n (%)	20 (15,15)	27 (20,61)	28 (21,05)
Insulin degludec n (%)	10 (7,58)	19 (14,50)	14 (10,53)
NPH Insulin n (%)	27 (20,45)	15 (11,45)	24 (18,05)
<u>Basalinsulindosis (IU) zu Baseline</u>			
Insulin glargin MW (SD)	42,63 (21,67)	50,34 (41,81)	43,43 (23,25)
Insulin detemir MW (SD)	56,05 (26,24)	40,07 (22,67)	39,96 (22,32)
Insulin degludec MW (SD)	63,80 (86,35)	30,26 (11,98)	35,50 (15,01)
NPH-Insulin MW (SD)	40,96 (33,35)	40,40 (22,31)	45,50 (32,51)
<u>Orale Antidiabetika</u>			
Biguanide n (%)	110 (83,3)	110 (84,0)	110 (82,7)
Sulfonylharnstoff n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
1: Charakterisierung der gepoolten Placebo-Arme (0,5 mg und 1,0 mg) gemäß Studienbericht SUSTAIN 5 [24]			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie

SUSTAIN 5 ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III Studie zur Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von Semaglutid (0,5 mg oder 1,0 mg) im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin, bei Patienten mit T2DM.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit T2DM, die mit einer stabilen Dosis Basalinsulin ($\geq 0,25$ IU/kg/Tag und/oder 20 IU/Tag) mit oder ohne Metformin (≥ 1.500 mg/Tag oder maximal tolerierte Dosis) für mindestens 90 Tage vor *Screening* behandelt wurden. Die Patienten mussten laut Einschlusskriterien einen HbA_{1c} von 7,0 – 10,0 % aufweisen. Die Dauer der Behandlungsphase betrug 30 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Zeitpunkt 30 Wochen zum Ausgangswert.

Patientenpopulation

397 Patienten wurden randomisiert (2:2:1:1). Die Patienten in den beiden Semaglutid-Armen und den gepoolten Placebo-Armen waren bezüglich ihrer Charakteristika ausgeglichen. Das Durchschnittsalter der Patienten zu Baseline betrug 59,1 bzw 58,5 bzw. 58,8 Jahre. 81,8 bzw 74,8 bzw. 75,9 % der Studienpopulation waren kaukasischer Herkunft. Die Mehrheit der Patienten war mit ihrer bestehenden antidiabetischen Medikation unzureichend glykämisch eingestellt. So betrug der mittlere HbA_{1c}-Wert zu *Baseline* 8,36 bzw. 8,31 bzw. 8,42 %. Der Anteil der Patienten, die zu Studienbeginn einen HbA_{1c} > 8,0 % aufwiesen, lag in allen Behandlungsarmen bei etwa 83 %. Die T2DM-Erkrankung bestand bei den Patienten im Mittel zu *Baseline* bereits für 12,91, 13,74 bzw. 13,30 Jahre.

Interventionen

Die Studie SUSTAIN 5 umfasste 4 Interventionsarme, in denen die Patienten entweder 0,5 mg oder 1,0 mg Semaglutid oder das entsprechende Volumen des Semaglutid-Placebo 1-mal wöchentlich subkutan injizierten. Semaglutid wurde nach einem fixen Titrationsschema verabreicht (Startdosis 0,25 mg; nach 4 Wochen 0,5 mg; im 1,0 mg-Arm Dosiserhöhung nach weiteren 4 Wochen).

Die Intervention erfolgte in allen 4 Behandlungsgruppen als Add-On zu einer bestehenden stabilen Dosis Basalinsulin (Insulin glargin, Insulin detemir, Insulin degludec, NPH-Insulin, Dosis $\geq 0,25$ IU/kg/Tag und/oder 20 IU/Tag) mit oder ohne Metformin (≥ 1.500 mg/Tag oder maximal tolerierte Dosis). In allen Studienarmen war Insulin glargin das am häufigsten verwendete Basalinsulin, das 53,8 % der Patienten verwendeten. Abweichungen bezüglich der Insulindosis zwischen den Behandlungsgruppen für Insulin detemir und Insulin degludec sind vermutlich auf wenige Patienten zurückzuführen, die ausgesprochen hohe Insulindosen bekamen. 83,3 % der Patienten bekamen zu *Baseline* Biguanide. Ein Patient, der Sulfonylharnstoff bekam, wurde fälschlicherweise randomisiert und brach die Therapie vorzeitig ab.

Basalinsulin mit oder ohne Metformin war in der Studie SUSTAIN 5 mit Ausnahme von Notfallmedikation (s. unten) die einzige erlaubte Begleitmedikation. Die bei Randomisierung bestehende Begleitmedikation sollte während der gesamten Studie aufrechterhalten werden. Ein Wechsel des Insulintyps oder des Insulinregimes war also nicht erlaubt.

Bei Patienten, die zu Studienbeginn einen $HbA_{1c} \leq 8,0\%$ aufwiesen, sollte die Insulindosis mit Beginn der Studienmedikation um 20 % reduziert werden, um ein potentielles Hypoglykämierisiko bei gleichzeitiger Gabe von Insulin und Semaglutid zu reduzieren. Bei diesen Patienten durfte die Insulindosis von Woche 10 bis 16 und abhängig vom selbstgemessenen Nüchtern-Blutglukosewert nach einem festen Schema auftitriert werden, wobei jedoch die Ausgangsdosis zu Baseline nicht überschritten werden durfte. Eine Auftitration vor Woche 10 sollte vermieden werden.

Für alle Patienten durfte die Insulindosis von Woche 0 bis 12 nach einem festen Schema und abhängig vom selbstgemessenen Nüchtern-Blutglukosewert heruntertitriert werden.

Metformin sollte entsprechend lokaler Leitlinien oder dem lokalen Label nach Ermessen des Studienarztes verabreicht werden. Patienten, die bereits vor Studienbeginn Metformin bekamen, sollten die entsprechende Dosis während der gesamten Studie beibehalten.

Weitere antidiabetische Medikation war während der 30-wöchigen Behandlungsphase ausschließlich im Rahmen von einer Notfallmedikation erlaubt. Patienten, die vorab definierte Nüchtern-Plasmaglukosewerte überschritten (Woche 0 – 5: 270 mg/dL; Woche 6 – 11: 240 mg/dL; Woche 12 – 30: 200 mg/dL), wurde Notfallmedikation nach Ermessen des Studienarztes angeboten. Dabei sollte eine Erhöhung der Basalinsulindosis die erste Wahl sein und die Gabe von GLP-1 Rezeptor-Agonisten, DPP-4 Inhibitoren und Amylin Analoga nach Möglichkeit vermieden werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Population setzt sich aus Patienten mehrheitlich kaukasischer Herkunft zusammen.

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

Nicht zutreffend, es wurde eine einzige relevante Studie identifiziert.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SUSTAIN 5	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie SUSTAIN 5 mittels Internet-basiertem IV/WRS-System (*Interactive Voice-/Web Response-System*) adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Die Randomisierung wurde durch Novo Nordisk A/S generiert. Die Studie SUSTAIN 5 wurde doppelt verblindet durchgeführt, d. h. sowohl Patienten als auch behandelnde Personen und alle weiteren an der Studierendurchführung beteiligten Personen (inklusive Novo Nordisk A/S) waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden als identisch erscheinende Injektionen in fertigen PDS290-Pens verabreicht. Verdachtsfälle unerwarteter schwerwiegender unerwünschte Ereignisse (SUSARs, *Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions*) mussten zwar an die regulatorischen Institutionen, einschließlich der EMA, gemeldet werden; hiervon ausgenommen waren aber potentielle MACE-Ereignisse. Die Datenüberwachung fand durch ein externes, unabhängiges Komitee statt (DMC).

Während der Durchführung der Studie SUSTAIN 5 wurde der Behandlungscode von keinem der Patienten offengelegt.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Der medizinische Nutzen von Semaglutid wurde in der pivotalen RCT SUSTAIN 5 durch eine signifikante Senkung des HbA_{1c}-Wertes sowie eine signifikante Reduktion des Körpergewichts bis Woche 30 gegenüber Placebo gezeigt. Abgesehen von den für GLP-1 Rezeptor-Agonisten typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen zeigte Semaglutid ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil.

Die Studie SUSTAIN 5 ist für die Ableitung eines Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet D (Kombination mit Insulin) gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)“ nicht geeignet. Eine Optimierung des Insulinregimes war in dieser Studie nur sehr eingeschränkt möglich.

Bei Einschluss in die Studie wurden alle Patienten mit Basalinsulin (langwirksame Insulinanaloge oder NPH-Insulin) behandelt. Die Mehrheit der Patienten (83,3 %) bekam entsprechend dem Therapieregime einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT) neben Insulin auch Metformin. Etwa 83 % der Patienten wiesen zu Studienbeginn einen HbA_{1c} von > 8 % auf, benötigten also wahrscheinlich einer Optimierung bzw. Intensivierung der antidiabetischen Therapie. Während der Studie wurde die bestehende Basalinsulintherapie mit oder ohne Metformin beibehalten; in den beiden Interventionsarmen wurde der Therapie Semaglutid (0,5 oder 1,0 mg) hinzugefügt. Für Patienten mit HbA_{1c} ≤ 8,0 % zu Studienbeginn durfte die Basalinsulindosis nach einer initialen Reduktion um 20 %, zwischen Woche 10 und 16 bis maximal zum Ausgangswert auftitriert werden. Eine Reduktion der Basalinsulindosis war für alle Patienten zwischen Woche 0 bis 12 nach einem vorgegebenen Schema und abhängig vom Blutglukosespiegel erlaubt. Ansonsten sollte die Insulindosis stabil gehalten werden.

Eine weitere Anpassung der Insulindosis, ein Wechsel des Insulintyps oder des Insulinregimes war außer im Rahmen von Notfallmedikation nicht erlaubt. Das Studiendesign von SUSTAIN 5 entsprach damit den Anforderungen der Zulassungsbehörden.

Aus Sicht des G-BA sollte eine Optimierung der Insulintherapie zu jedem Zeitpunkt der Studie möglich sein [25, 26]. So wurden in vorherigen Verfahren im Anwendungsgebiet T2DM Studien aufgrund fehlender Optimierungsmöglichkeiten der Insulintherapie vom G-BA nicht für die frühe Nutzenbewertung berücksichtigt [26, 27]. Dementsprechend ist SUSTAIN 5 gemäß früherer G-BA-Entscheidungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet D geeignet.

Aus diesem Grund wird im vorliegenden Dossier von einer ausführlichen Darstellung der Studienergebnisse abgesehen.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.	

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.	

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid in der Kombinationstherapie mit Insulin gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)“ wurde die doppelblinde, Placebo-kontrollierte RCT SUSTAIN 5 identifiziert. Diese Studie untersucht Semaglutid 0,5 mg oder 1,0 mg im Vergleich zu Placebo, jeweils als Add-on zu Basalinsulin mit oder ohne Metformin. Da die in der Studie SUSTAIN 5 vorgesehenen Möglichkeiten zur Optimierung der Insulintherapie nicht den Anforderungen des G-BA entsprechen, wurde im vorliegenden Dossier auf eine detaillierte Ergebnisdarstellung verzichtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.	

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.	

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

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

Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid in der Kombinationstherapie mit Insulin gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)“ wurde die doppelblinde, Placebo-kontrollierte RCT SUSTAIN 5 identifiziert. Diese Studie untersucht Semaglutid 0,5 mg oder 1,0 mg im Vergleich zu Placebo, jeweils als Add-on zu Basalinsulin mit oder ohne Metformin. Da die in der Studie SUSTAIN 5 vorgesehenen Möglichkeiten zur Optimierung der Insulintherapie nicht den Anforderungen des G-BA entsprechen, wurde im vorliegenden Dossier auf eine detaillierte Ergebnisdarstellung verzichtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Von der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise wird daher abgesehen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Semaglutid ist mit der Zulassung durch die EMA bereits nachgewiesen [8]. Da allerdings keine Studie identifiziert wurde, die den Anforderungen des G-BA für einen Vergleich von Semaglutid in Kombination mit Insulin gegenüber der zVT „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)“ entspricht, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid in diesem Anwendungsgebiet nicht nachweisbar.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzucker-senkenden Arzneimittel, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	Zusatznutzen nicht belegt, da keine relevante Studie identifiziert wurde.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es wurden keine nicht randomisierten Studien vorgelegt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁵, Molenberghs 2010¹⁶). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁷) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁵ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁶ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁷ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁸ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert, die den Anforderungen des G-BA entspricht.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-27: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Abkürzung im Dossier	Quellen
NN9535-3627	SUSTAIN 5 ¹	[16-24]
1: SUSTAIN 5 liegt zwar theoretisch im vorliegenden Anwendungsgebiet D, die Studie erfüllt allerdings nicht die Anforderungen des G-BA an eine „Optimierung der Insulintherapie“ als zVT. Daher werden die Ergebnisse der Studie nicht näher dargestellt (s. Abschnitt 4.3.1.3).		

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA (2018): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V Beratungsanforderung 2017-B-214 (Wirkstoff: Semaglutid).
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2013): Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014 (DOI: 10.6101/AZQ/000213). [Zugriff: 19.9.2016]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.
3. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (2017): Arzneiverordnungs-Report 2017.
4. ORIGIN Trial investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, et al. (2012): Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. The New England journal of medicine; 367(4):319-28.
5. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 18. März 2010. [Zugriff: 10.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1109/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_BAnz.pdf.
6. G-BA (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1,2 und 3 in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Nummer 33 und 33a. [Zugriff: 10.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2209/2013-02-21_AM-RL-IX-X_Humaninsulin-Analoga_TrG.pdf.
7. EMA (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ozempic. [Zugriff: 27.09.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_de.pdf.
8. EMA (2017): Assessment report Ozempic. [Zugriff: 22.02.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004174/WC500244165.pdf.
9. Merck Serono GmbH (2001): Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 04/2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. G-BA (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB

- V - Dapagliflozin. [Zugriff: 03.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf.
11. EMA (2012): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
 12. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.
 13. BMG (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 23.04.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
 14. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. (2016): Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*; 375(19):1834-44.
 15. Vilsboll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simo R, et al. (2018): Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes, obesity & metabolism*; 20(4):889-97.
 16. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al. (2018): Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 103(6):2291-301.
 17. Ahren B, Atkin SL, Charpentier G, Warren ML, Wilding JPH, Birch S, et al. (2018): Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. *Diabetes, obesity & metabolism*; (20):2210-9.
 18. Warren M, Chaykin L, Trachtenbarg D, Nayak G, Wijayasinghe N, Cariou B (2018): Semaglutide as a therapeutic option for elderly patients with type 2 diabetes: Pooled analysis of the SUSTAIN 1-5 trials. *Diabetes, obesity & metabolism*;
 19. Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3627 2013-004502-26 (EudraCT Number) U1111-1149-3738 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142729 (Other Identifier: JAPIC) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to Basal Insulin Alone or Basal Insulin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02305381). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02305381>
 20. Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3627 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2013-004502-26). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004502-26
 21. Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3627 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN™ 5 – Add on to Basal Insulin - WHO ICTRP (EUCTR2013-004502-26-DE). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004502-26-DE>

22. Novo Nordisk A/S (2014): 2013-004502-26 JapicCTI-142729 NN9535-3627 U1111-1149-3738 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to Basal Insulin Alone or Basal Insulin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02305381). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02305381>
23. Novo Nordisk A/S (2013): Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes - PharmNet.Bund (2013-004502-26). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
24. Novo Nordisk A/S (2016): Studienbericht: SUSTAIN 5 – Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes Trial Phase: 3a (NN9535-3627).
25. G-BA (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-005 - Semaglutid zur Bedlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen.
26. G-BA (2014): 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/Metformin. [Zugriff: 19.07.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2910/2014-08-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_2014-02-15-D-097_TrG.pdf.
27. G-BA (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec/Liraglutid. [Zugriff: 18.07.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3399/2015-10-15_AM-RL-XII_Insulin-degludec_Liraglutid_2015-05-15-D-165_TrG.pdf.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-28: Suchstrategie für RCT in Medline

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search): Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations July 31, 2018; Ovid MEDLINE(R) 1946 to July Week 3 2018; Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 31, 2018; Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print July 31, 2018	
Datum der Suche	01.08.2018	
Zeitsegment	1946 bis 01.August 2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [12]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	semaglutid*.mp.	180
2	Ozempic*.mp.	3
3	(NN-9535 or “NN 9535” or NN9535).mp.	3
4	(NN-9536 or “NN 9536” or NN9536).mp.	0
5	(NN-9931 or “NN 9931” or NN9931).mp.	0
6	(NNC-0113-0217 or “NNC 0113-0217” or NNC01330217).mp.	1
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	181
8	randomized controlled trial.pt.	465.381
9	randomized.mp.	749.187
10	placebo.mp.	196.888
11	8 OR 9 OR 10	808.027
12	7 AND 11	76
Zum Zeitpunkt der Suche gab es keinen <i>MeSH term</i> für Semaglutid in Medline.		

Tabelle 4-29: Suchstrategie für RCT in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	01.08.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 July 31	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [12]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	semaglutid*.mp.	525
2	Ozempic*.mp.	10
3	exp semaglutide/	495
4	(NN-9535 or “NN 9535” or NN9535).mp.	13
5	(NN-9536 or “NN 9536” or NN9536).mp.	1

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	01.08.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 July 31	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [12]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
6	(NN-9931 or “NN 9931” or NN9931).mp.	0
7	(NNC-0113-0217 or “NCC 0113-0217” or NNC01130217) .mp.	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	532
9	random*.tw.	1.324.883
10	placebo*.mp.	424.123
11	double-blind*.tw.	191.616
12	9 or 10 or 11	1.574.004
13	8 and 12	266

Tabelle 4-30: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	01.08.2018	
Zeitsegment	ohne zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	limitiert auf trials (Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central))	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	semaglutid*	141
2	Ozempic*	0
3	NN-9535 or “NN 9535” or NN9535	5
4	NN-9536 or “NN 9536” or NN9536	1
5	NN-9931 or “NN 9931” or NN9931	0
6	NNC-0113-0217 or “NCC 0113-0217” or NNC01130217	1
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	144 [all] 139 [trials]
Zum Zeitpunkt der Suche gab es keinen <i>MeSH term</i> für Semaglutid.		

Die bibliographische Literaturrecherche für direkt vergleichende Studien am 01. August 2018 hat insgesamt 481 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 175 Treffer als Dubletten identifiziert. 301 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen.

Die verbleibenden 5 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Die Studie NN9535-3744 (SUSTAIN 6) [14, 15] des pharmazeutischen Unternehmers erfüllt das Einschlusskriterium E1 (Patientenpopulation) nur teilweise und wurde hier ausgeschlossen. Aufgrund ihrer speziellen Patientenpopulation wird die Studie in Modul 4E ausführlich dargestellt. Die verbleibenden 3 Publikationen [16-18], die der Studie NN9535-3627 (SUSTAIN 5) des pharmazeutischen Unternehmers entsprechen, wurden eingeschlossen.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-31: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.08.2018
Suchstrategie	semaglutid OR semaglutide OR ozempic OR NN-9535 OR "NN 9535" OR NN9535 OR NN-9536 OR "NN 9536" OR NN9536 OR NN-9931 OR "NN 9931" OR NN9931 OR NNC-0113-0217 OR "NNC 0113-0217" OR NNC01130217
Treffer	74
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.08.2018
Suchstrategie	semaglutid OR semaglutide OR ozempic OR NN-9535 OR "NN 9535" OR NN9535 OR NN-9536 OR "NN 9536" OR NN9536 OR NN-9931 OR "NN 9931" OR NN9931 OR NNC-0113-0217 OR "NNC 0113-0217" OR NNC01130217
Treffer	26

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.08.2018
Suchstrategie	semaglutid* OR ozempic OR NN-9535 OR NN 9535 OR NN9535 OR NN-9536 OR NN 9536 OR NN9536 OR NN-9931 OR NN 9931 OR NN9931 OR NNC-0113-0217 OR NNC 0113-0217 OR NNC01130217
Treffer	221 [106 trials]
Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	01.08.2018
Suchstrategie	semaglutid* [active substance] OR ozempic [active substance] OR NN9535 [active substance] OR NNC-0113-0217 [active substance] OR semaglutid* [textfelder] OR ozempic [textfelder] OR NN9535 [textfelder] OR NNC-0113-0217 [textfelder]
Treffer	12
Eine separate Suche nach weiteren Synonymen ergab keine weiteren Treffer.	

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 74 Treffer. Darunter war eine relevante Studie (SUSTAIN 5).

Die Suche im EU-CTR ergab 26 Treffer. Darunter war ein relevanter Treffer (SUSTAIN 5).

Die Suche im ICTRP Search Portal ergab 221 Treffer, die 106 Studien entsprachen. Darunter waren 2 relevante Treffer, die beide der Studie SUSTAIN 5 entsprachen.

Die Suche bei PharmNet.Bund ergab 12 Treffer. Darunter war eine relevante Studie (SUSTAIN 5).

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend, es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend, es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-32: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
1	NN9535-3744 (SUSTAIN 6)	Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. (2016): Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine; 375(19):1834-44.	Ausschlusskriterium A1 (Patientenpopulation): Einschlusskriterium E1 nur teilweise erfüllt. Aufgrund ihrer speziellen Patientenpopulation (Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko) wird die Studie in Modul 4E ausführlich dargestellt.
2	NN9535-3744 (SUSTAIN 6)	Vilsboll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simo R, et al. (2017): Semaglutide, reduction in glycosylated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. Diabetes, obesity & metabolism; 20(4):889-97.	Ausschlusskriterium A1 (Patientenpopulation): Einschlusskriterium E1 nur teilweise erfüllt. Aufgrund ihrer speziellen Patientenpopulation (Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko) wird die Studie in Modul 4E ausführlich dargestellt.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-33: Liste der ausgeschlossenen Studien.

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT03548935	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4373 U1111-1200-8053 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003436-36 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - STEP 1: Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People Suffering From Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03548935). Stand des Eintrags: 17.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03548935	A1 (Population)
2	NCT03596450	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4416 U1111-1207-6474 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - long Term Comparative Effectiveness of Once Weekly Semaglutide Versus Standard of Care in a Real World Adult US Population With Type 2 Diabetes - a Randomized Pragmatic Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03596450). Stand des Eintrags: 23.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03596450	A7 (Publikationstyp)
3	NCT03457012	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4428 U1111-1205-5853 (Other Identifier: World Health Organisation (WHO)) - A Research Study Looking at How Semaglutide Works in People With Type 2 Diabetes in Canada, as Part of Local Clinical Practice - ClinicalTrials.gov (NCT03457012). Stand des Eintrags: 07.03.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03457012	A5 (keine RCT)
4	NCT03548987	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4376 U1111-1201-0898 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003473-34 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People Suffering From Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03548987). Stand des Eintrags: 19.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03548987	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
5	NCT03598621	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4387 U1111-1200-8075 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003437-29 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Research Study to Look at Similarity Between Semaglutide Versions in Different Injection Tools - ClinicalTrials.gov (NCT03598621). Stand des Eintrags: 25.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03598621	A1 (Population)
6	NCT03288740	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-3686 U1111-1149-6572 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Trial to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Semaglutide in Healthy Chinese Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03288740). Stand des Eintrags: 12.04.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03288740	A1 (Population)
7	NCT03144271	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-1820 2007-000303-15 (EudraCT Number) U1111-1193-6996 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Dose Escalation Trial of Single Subcutaneous Doses of NNC 0113-0217 to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03144271). Stand des Eintrags: 08.05.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03144271	A1 (Population)
8	NCT03574597	Novo Nordisk A/S (2018): EX9536-4388 2017-003380-35 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1200-5564 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03574597). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03574597	A1 (Population)
9	NCT03552757	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4374 U1111-1200-8148 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003414-10 (Other Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People With Type 2 Diabetes Suffering From Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03552757). Stand des Eintrags: 19.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03552757	A3 (Komparator)
10	NCT03357380	Novo Nordisk A/S (2017): NN9931-4381 2017-001193-42 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1194-3900 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Study on How Semaglutide Works on Early Stages of Scar Tissue in the Liver Assessed by Pictures of the Liver - ClinicalTrials.gov (NCT03357380). Stand des Eintrags: 04.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03357380	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
11	NCT03574584	Novo Nordisk A/S (2018): NN9747-4261 U1111-1191-5147 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Research Study of NNC0165-1562 and Semaglutide in People Who Are Overweight or Obese - ClinicalTrials.gov (NCT03574584). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03574584	A1 (Population)
12	NCT03600480	Novo Nordisk A/S (2018): NN9838-4395 U1111-1203-6796 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Research Study of How NNC0174-0833 Taken With Semaglutide Works in People Who Are Overweight or Obese - ClinicalTrials.gov (NCT03600480). Stand des Eintrags: 25.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03600480	A1 (Population)
13	NCT03191396	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4339 2016-004965-22 (Registry Identifier: EudraCT) U1111-1190-5868 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Research Study Comparing a New Medicine Semaglutide to Liraglutide in People With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03191396). Stand des Eintrags: 08.06.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03191396	A2 (Intervention)
14	NCT02877355	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4267 2015-004534-10 (EudraCT Number) U1111-1175-5246 (Other Identifier: WHO) - Investigation of the Effect of Upper Gastrointestinal Disease on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes. - ClinicalTrials.gov (NCT02877355). Stand des Eintrags: 23.05.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02877355	A2 (Intervention)
15	NCT03086330	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4269 2016-000904-27 (EudraCT Number) U1111-1180-1213 (Other Identifier: WHO (World Health Organization)) JapicCTI-173542 (Registry Identifier: JAPIC) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to SGLT-2i in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT03086330). Stand des Eintrags: 21.06.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03086330	A2 (Intervention)
16	NCT03136484	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4270 2016-000989-35 (EudraCT Number) U1111-1180-3651 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Canagliflozin as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03136484). Stand des Eintrags: 04.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03136484	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
17	NCT02557620	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4215 2014-005171-84 (EudraCT Number) U1111-1164-2741 (Other Identifier: WHO) - Comparing Semaglutide Administered Subcutaneously Once Daily to Semaglutide Administered Subcutaneously Once Weekly - ClinicalTrials.gov (NCT02557620). Stand des Eintrags: 04.01.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02557620	A1 (Population)
18	NCT02970942	Novo Nordisk A/S (2016): NN9931-4296 2016-000685-39 (EudraCT Number) U1111-1179-7464 (Other Identifier: WHO) - Investigation of Efficacy and Safety of Three Dose Levels of Subcutaneous Semaglutide Once Daily Versus Placebo in Subjects With Non-alcoholic Steatohepatitis. - ClinicalTrials.gov (NCT02970942). Stand des Eintrags: 17.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02970942	A1 (Population)
19	NCT02231684	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3687 2013-004566-34 (EudraCT Number) U1111-1149-3980 (Other Identifier: WHO) - Investigating the Pharmacokinetics of Subcutaneous Injections With 1 mg/mL, 3 mg/mL, and 10 mg/mL Semaglutide Strengths and the Absolute Bioavailability of Semaglutide - ClinicalTrials.gov (NCT02231684). Stand des Eintrags: 26.01.2015. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02231684	A1 (Population)
20	NCT02210871	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3651 U1111-1149-3924 (Other Identifier: WHO) 2009-011673-33 (EudraCT Number) - Investigating the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability After a Single Subcutaneous Injection of Semaglutide in Subjects With Mild, Moderate or Severe Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function - ClinicalTrials.gov (NCT02210871). Stand des Eintrags: 21.12.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02210871	A1 (Population)
21	NCT02146079	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3634 U1111-1147-6660 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142550 (Registry Identifier: JAPIC) - A Trial to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and the Safety and Tolerability of Semaglutide in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02146079). Stand des Eintrags: 18.04.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02146079	A1 (Population)
22	NCT02016911	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-4082 2013-000550-21 (EudraCT Number) U1111-1139-1272 (Other Identifier: WHO) - Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Hepatic Impairment - ClinicalTrials.gov (NCT02016911). Stand des Eintrags: 15.05.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02016911	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
23	NCT02060266	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3789 2013-001769-18 (EudraCT Number) U1111-1142-0810 (Other Identifier: WHO) - Trial Investigating the Absorption, Metabolism and Excretion After a Single Subcutaneous Dose of 3H - Semaglutide in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02060266). Stand des Eintrags: 28.03.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02060266	A1 (Population)
24	NCT02648204	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4216 2014-005375-91 (EudraCT Number) U1111-1164-8495 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Dulaglutide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. - ClinicalTrials.gov (NCT02648204). Stand des Eintrags: 14.06.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02648204	A2 (Intervention)
25	NCT02920385	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4279 2015-005558-36 (EudraCT Number) U1111-1177-2807 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Levothyroxine and the Influence of Co-administered Tablets on the Pharmacokinetics of Semaglutide Administered Orally in Healthy Subjects. - ClinicalTrials.gov (NCT02920385). Stand des Eintrags: 14.12.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02920385	A1 (Population)
26	NCT02249871	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4141 2013-005513-12 (EudraCT Number) U1111-1151-5077 (Other Identifier: WHO) - Investigating the Influence of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02249871). Stand des Eintrags: 09.04.2015. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02249871	A1 (Population)
27	NCT02161588	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4140 U1111-1148-4141 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142572 (Other Identifier: JAPIC) - A Trial to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02161588). Stand des Eintrags: 03.12.2014. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02161588	A1 (Population)
28	NCT02254291	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-4092 U1111-1140-5334 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142663 (Registry Identifier: JAPIC) - A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly Versus Sitagliptin Once Daily in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02254291). Stand des Eintrags: 18.08.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02254291	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
29	NCT02207374	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-4091 U1111-1140-3081 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142640 (Registry Identifier: JAPIC) - A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly in Monotherapy or in Combination With One OAD in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02207374). Stand des Eintrags: 08.12.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02207374	A2 (Intervention)
30	NCT03061214	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4114 U1111-1149-0432 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) CTR20161003 (Registry Identifier: China Drug Trials (China)) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN - CHINA MRCT) - ClinicalTrials.gov (NCT03061214). Stand des Eintrags: 11.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03061214	A2 (Intervention)
31	NCT02147431	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3684 2013-002751-15 (EudraCT Number) U1111-1144-7019 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Hypoglycaemic Counterregulation Compared to Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02147431). Stand des Eintrags: 08.12.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02147431	A3 (Komparator)
32	NCT02243098	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3818 2013-001288-22 (EudraCT Number) U1111-1140-8551 (Other Identifier: WHO) - Investigating the Influence of Semaglutide on the Pharmacokinetics of Single Doses of Atorvastatin and Digoxin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02243098). Stand des Eintrags: 04.04.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02243098	A1 (Population)
33	NCT02128932	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3625 2013-004392-12 (EudraCT Number) U1111-1146-0211 (Other Identifier: WHO) NL47781.018.14 (Registry Identifier: National Registry in The Netherlands) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once Weekly Versus Insulin Glargine Once Daily as add-on to Metformin With or Without Sulphonylurea in Insulin-na#239;ve Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02128932). Stand des Eintrags: 08.03.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02128932	A2 (Intervention)
34	NCT02070510	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4065 2013-001087-39 (EudraCT Number) U1111-1140-3741 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Lisinopril and Warfarin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02070510). Stand des Eintrags: 26.08.2014. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02070510	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
35	NCT02461589	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4191 2014-003196-39 (EudraCT Number) U1111-1159-4923 (Other Identifier: WHO) - Dose-finding of Semaglutide Administered Subcutaneously Once Daily Versus Placebo and Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02461589). Stand des Eintrags: 28.02.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02461589	A2 (Intervention)
36	NCT02305381	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3627 2013-004502-26 (EudraCT Number) U1111-1149-3738 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142729 (Other Identifier: JAPIC) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to Basal Insulin Alone or Basal Insulin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02305381). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02305381	Keiner (Studie eingeschlossen)
37	NCT02014259	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-4079 2013-000682-36 (EudraCT Number) U1111-1139-4281 (Other Identifier: WHO) - Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Various Degrees of Impaired Renal Function - ClinicalTrials.gov (NCT02014259). Stand des Eintrags: 19.04.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02014259	A1 (Population)
38	NCT02212067	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3635 2013-002173-22 (EudraCT Number) U1111-1143-1206 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Effects of Semaglutide on ß-cell Function in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02212067). Stand des Eintrags: 07.03.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02212067	A6 (Studiendauer)
39	NCT02172313	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4154 2013-004707-39 (EudraCT Number) U1111-1149-8127 (Other Identifier: WHO) - Effect of Food on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02172313). Stand des Eintrags: 21.10.2014. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02172313	A1 (Population)
40	NCT01766245	Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-4010 2012-002212-20 (EudraCT Number) U1111-1130-3931 (Other Identifier: WHO) - A Randomised, Single Centre, Double-blind, Two-period, Cross-over Trial in Healthy Subjects Investigating the Bioequivalence Between Subcutaneous Injections of Semaglutide Produced by Two Manufacturing Processes - ClinicalTrials.gov (NCT01766245). Stand des Eintrags: 25.06.2014. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01766245	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
41	NCT01885208	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3624 2012-004826-92 (EudraCT Number) U1111-1135-8647 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Exenatide ER 2.0 mg Once-weekly as add-on to 1-2 Oral Antidiabetic Drugs (OADs) in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01885208). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01885208	A2 (Intervention)
42	NCT02064348	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3652 2012-005073-31 (EudraCT Number) U1111-1136-6455 (Other Identifier: WHO) - A Thorough QTc Evaluation of the Effect of Semaglutide on Cardiac Repolarisation in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02064348). Stand des Eintrags: 13.06.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02064348	A1 (Population)
43	NCT02022254	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3817 2012-005072-33 (EudraCT Number) U1111-1136-6442 (Other Identifier: WHO) - Influence of Semaglutide on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin and Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02022254). Stand des Eintrags: 04.04.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02022254	A1 (Population)
44	NCT02054897	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3623 2013-000632-94 (EudraCT Number) U1111-1139-3090 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142442 (Registry Identifier: JAPIC) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo in Drug-naïve Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02054897). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02054897	A2 (Intervention)
45	NCT02079870	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3685 2013-000012-24 (EudraCT Number) U1111-1138-2039 (Other Identifier: WHO) - Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Energy Intake, Appetite Sensations, Postprandial Glucose and Triglyceride Metabolism and Gastric Emptying in Obese Subjects Compared With Placebo - ClinicalTrials.gov (NCT02079870). Stand des Eintrags: 02.12.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02079870	A1 (Population)
46	NCT01720446	Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-3744 2012-002839-28 (EudraCT Number) U1111-1131-7227 (Other Identifier: WHO) - Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01720446). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01720446	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
47	NCT02827708	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4234 2015-005326-19 (EudraCT Number) U1111-1176-9230 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment - ClinicalTrials.gov (NCT02827708). Stand des Eintrags: 26.06.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02827708	A2 (Intervention)
48	NCT02453711	Novo Nordisk A/S (2015): NN9536-4153 2014-001540-38 (EudraCT Number) U1111-1155-4660 (Other Identifier: WHO) - Investigation of Safety and Efficacy of Once-daily Semaglutide in Obese Subjects Without Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT02453711). Stand des Eintrags: 22.03.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02453711	A1 (Population)
49	NCT02863328	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4223 2015-005209-36 (EudraCT Number) U1111-1176-6006 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT02863328). Stand des Eintrags: 24.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02863328	A2 (Intervention)
50	NCT02692716	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4221 2015-003563-10 (EudraCT Number) U1111-1173-0750 (Other Identifier: WHO) NL56580.091.16 (Other Identifier: CCMO) - A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02692716). Stand des Eintrags: 27.04.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02692716	A2 (Intervention)
51	NCT02849080	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4257 2015-005593-38 (EudraCT Number) U1111-1177-5103 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. - ClinicalTrials.gov (NCT02849080). Stand des Eintrags: 29.03.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02849080	A2 (Intervention)
52	NCT02863419	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4224 2015-005210-30 (EudraCT Number) U1111-1176-6029 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Liraglutide and Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT02863419). Stand des Eintrags: 01.08.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02863419	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
53	NCT03015220	Novo Nordisk A/S (2017): NN9924-4282 U1111-1181-4133 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-173485 (Other Identifier: Japic) - Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide Both in Combination With One OAD (Oral Antidiabetic Drug) in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03015220). Stand des Eintrags: 17.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03015220	A2 (Intervention)
54	NCT02906930	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4233 2015-005622-19 (EudraCT Number) U1111-1177-5112 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-163384 (Other Identifier: JapicCTI) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Diet and Exercise Only - ClinicalTrials.gov (NCT02906930). Stand des Eintrags: 26.02.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02906930	A2 (Intervention)
55	NCT02773381	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4248 2015-003998-14 (EudraCT Number) U1111-1174-1070 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo on Postprandial Glucose and Triglyceride Metabolism, Energy Intake, Appetite Sensations and Gastric Emptying in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02773381). Stand des Eintrags: 18.04.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02773381	A2 (Intervention)
56	NCT03021187	Novo Nordisk A/S (2017): NN9924-4280 2016-000988-16 (EudraCT Number) U1111-1180-3637 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) JapicCTI-173508 (Other Identifier: JAPIC) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Insulin - ClinicalTrials.gov (NCT03021187). Stand des Eintrags: 19.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03021187	A2 (Intervention)
57	NCT01930188	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3626 2012-004827-19 (EudraCT Number) U1111-1135-8730 (Other Identifier: WHO) 132366 (Other Identifier: JapicCTI) CTRI/2014/05/004626 (Registry Identifier: Clinical Trial Registry India (CTRI)) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin and/or TZD in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01930188). Stand des Eintrags: 19.04.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01930188	A2 (Intervention)
58	NCT02249910	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4145 2013-004820-12 (EudraCT Number) U1111-1150-0801 (Other Identifier: WHO) - Investigating the Influence of Oral Semaglutide on Pharmacokinetics of Metformin and Digoxin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02249910). Stand des Eintrags: 19.03.2015. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02249910	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
59	NCT00851773	Novo Nordisk A/S (2009): NN9535-3633 2008-006325-13 (EudraCT Number) - Safety, Tolerability, and Profile of Action of Drug in the Body of NN9535 in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT00851773). Stand des Eintrags: 23.02.2015. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00851773	A2 (Intervention)
60	NCT00833716	Novo Nordisk A/S (2009): NN9535-3616 - Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of NN9535 - ClinicalTrials.gov (NCT00833716). Stand des Eintrags: 04.04.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00833716	A5 (Studientyp)
61	NCT00813020	Novo Nordisk A/S (2008): NN9535-3679 2008-004990-17 (EudraCT Number) - A Clinical Trial Investigating the Comparison of Three Different Concentrations of NN9535 in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT00813020). Stand des Eintrags: 23.02.2015. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00813020	A1 (Population)
62	NCT01324505	Novo Nordisk A/S (2011): NN9535-3819 U1111-1119-2214 (Other Identifier: WHO) 2010-022435-11 (EudraCT Number) - Effect of Oral Contraceptives After Administration of Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01324505). Stand des Eintrags: 08.02.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01324505	A5 (Studientyp)
63	NCT03010475	Novo Nordisk A/S (2017): NN9924-4250 2015-003908-23 (EudraCT Number) U1111-1173-8618 (Other Identifier: UTN) - A Trial Investigating the Effect of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Furosemide and Rosuvastatin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03010475). Stand des Eintrags: 20.12.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03010475	A1 (Population)
64	NCT02607865	Novo Nordisk A/S (2015): NN9924-4222 2015-001351-71 (EudraCT Number) U1111-1168-4339 (Other Identifier: WHO) JAPIC (Other Identifier: JapicCTI-163174) - Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02607865). Stand des Eintrags: 25.04.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02607865	A2 (Intervention)
65	NCT03018028	Novo Nordisk A/S (2017): NN9924-4281 U1111-1181-4048 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-173489 (Other Identifier: JAPIC) - Dose-response, Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Placebo and Versus Liraglutide, All as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03018028). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03018028	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
66	NCT02845219	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4249 2015-004232-35 (EudraCT Number) U1111-1174-7914 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in an Oral Contraceptive Combination Drug in Healthy Postmenopausal Females - ClinicalTrials.gov (NCT02845219). Stand des Eintrags: 07.06.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02845219	A1 (Population)
67	NCT03466567	Novo Nordisk A/S (2018): NN9924-4394 U1111-1197-9088 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-002498-21 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial Investigating the Effect of Probenecid and Ciclosporin on the Concentrations of SNAC in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03466567). Stand des Eintrags: 17.07.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03466567	A1 (Population)
68	NCT01866748	Novo Nordisk A/S (2013): NN9928-4048 2012-003199-38 (EudraCT Number) U1111-1132-4190 (Other Identifier: WHO) - Investigation on Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue (Semaglutide) in an Oral Formulation in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01866748). Stand des Eintrags: 28.04.2014. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01866748	A1 (Population)
69	NCT00696657	Novo Nordisk A/S (2008): NN9535-1821 2007-003956-12 (EudraCT Number) - A Randomised Controlled Clinical Trial in Type 2 Diabetes Comparing Semaglutide to Placebo and Liraglutide - ClinicalTrials.gov (NCT00696657). Stand des Eintrags: 27.02.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00696657	A6 (Studiendauer)
70	NCT01923181	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-3790 2012-004994-16 (EudraCT Number) U1111-1136-4716 (Other Identifier: WHO) - Multiple Dose Trial Examining Dose Range, Escalation and Efficacy of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01923181). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01923181	A2 (Intervention)
71	NCT01572753	Novo Nordisk A/S (2012): NN9924-3794 2010-019653-17 (EudraCT Number) U1111-1120-6776 (Other Identifier: WHO) - Investigation of Optimal Dosing Conditions for a Long Acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01572753). Stand des Eintrags: 27.02.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01572753	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
72	NCT01619345	Novo Nordisk A/S (2012): NN9924-3957 2011-004162-14 (EudraCT Number) U1111-1123-7450 (Other Identifier: WHO) - Pharmacoscintigraphic Investigation of NN9924 in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01619345). Stand des Eintrags: 23.02.2015. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01619345	A1 (Population)
73	NCT01686945	Novo Nordisk A/S (2012): NN9924-3991 2012-000361-20 (EudraCT Number) U1111-1127-4408 (Other Identifier: WHO) - Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects and Male Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01686945). Stand des Eintrags: 27.02.2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01686945	A1 (Population)
74	NCT01272973	Novo Nordisk A/S (2011): NN9924-3692 U1111-1118-0257 (Other Identifier: Who) 2010-019951-23 (EudraCT Number) - Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NN9924 in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01272973). Stand des Eintrags: 23.02.2015. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01272973	A1 (Population)
EU CTR			
75	2007-003956-12	Novo Nordisk A/S (2008): NN9535-1821 - Investigation of safety and efficacy of five doses of NNC 0113-0217 versus placebo and open-label liraglutide, as add on therapy, in subjects diagnosed with type 2 diabetes currently treated with metformin or controlled with diet and exercise - EU-CTR (2007-003956-12). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003956-12	A6 (Studiendauer)
76	2017-003436-36	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4373 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - EU-CTR (2017-003436-36). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003436-36	A1 (Population)
77	2017-003473-34	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4376 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity who have reached target dose during run-in period - EU-CTR (2017-003473-34). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003473-34	A1 (Population)
78	2012-004994-16	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-3790 - Multiple dose trial examining dose range, escalation and efficacy of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2012-004994-16). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004994-16	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
79	2017-003414-10	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4374 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes - EU-CTR (2017-003414-10). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003414-10	A2 (Intervention)
80	2015-005210-30	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4224 - A 52-week randomised, double-blind, active- and placebo-controlled trial - EU-CTR (2015-005210-30). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005210-30	A2 (Intervention)
81	2016-000685-39	Novo Nordisk A/S (2016): NN9931-4296 - A 72-week randomised, double-blind, placebo-controlled, six-armed parallel group, multi-centre, multinational trial - EU-CTR (2016-000685-39). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000685-39	A1 (Population)
82	2015-003563-10	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4221 - A trial investigating the cardiovascular safety of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2015-003563-10). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003563-10	A2 (Intervention)
83	2016-000988-16	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4280 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus treated with insulin - A 52-week, randomised, placebo-controlled trial, double-blinded during the initial 26 weeks - EU-CTR (2016-000988-16). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000988-16	A2 (Intervention)
84	2015-001351-71	Novo Nordisk A/S (2015): NN9924-4222 - Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2015-001351-71). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001351-71	A2 (Intervention)
85	2015-005622-19	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4233 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with diet and exercise only. A 26-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial - EU-CTR (2015-005622-19). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005622-19	A2 (Intervention)
86	2014-001540-38	Novo Nordisk A/S (2015): NN9536-4153 - A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, sixteen-armed, parallel group, multi-centre, multinational trial with liraglutide 3.0 mg as active comparator - EU-CTR (2014-001540-38). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001540-38	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
87	2015-005326-19	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4234 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes and moderate renal impairment. A 26-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial - EU-CTR (2015-005326-19). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005326-19	A2 (Intervention)
88	2015-005209-36	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4223 - A 52-week Randomised, Open-label, Active-controlled Trial - EU-CTR (2015-005209-36). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005209-36	A2 (Intervention)
89	2016-000989-35	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4270 - Efficacy and safety of semaglutide versus canagliflozin as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2016-000989-35). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000989-35	A2 (Intervention)
90	2014-003196-39	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4191 - Dose-finding of semaglutide administered subcutaneously once daily versus placebo and liraglutide in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, multicentre, double-blind, randomised, controlled dose-finding trial - EU-CTR (2014-003196-39). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003196-39	A2 (Intervention)
91	2015-005593-38	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4257 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation versus Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. A 52 week Randomised, Open-label, Active-controlled Trial with a 52-week Extension Phase - EU-CTR (2015-005593-38). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005593-38	A2 (Intervention)
92	2012-002839-28	Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-3744 - A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2012-002839-28). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002839-28	A1 (Population)
93	2016-000904-27	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4269 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add on to SGLT-2i in subjects with type 2 diabetes mellitus. A 30-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial - EU-CTR (2016-000904-27). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000904-27	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
94	2012-004826-92	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3624 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus exenatide ER 2.0 mg once-weekly as add-on to 1-2 oral antidiabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2012-004826-92). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004826-92	A2 (Intervention)
95	2012-004827-19	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3626 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus sitagliptin once-daily as add-on to metformin and/or TZD in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2012-004827-19). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004827-19	A2 (Intervention)
96	2013-004392-12	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3625 - Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2013-004392-12). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004392-12	A2 (Intervention)
97	2016-004965-22	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4339 - Efficacy and safety of semaglutide 1.0 mg once-weekly versus liraglutide 1.2 mg once-daily as add-on to 1-3 oral anti-diabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2016-004965-22). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004965-22	A2 (Intervention)
98	2014-005375-91	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4216 - Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2014-005375-91). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005375-91	A2 (Intervention)
99	2013-000632-94	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3623 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo in drug-naïve subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2013-000632-94). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000632-94	A2 (Intervention)
100	2013-004502-26	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3627 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2013-004502-26). [Zugriff: 01.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004502-26	Keiner (Studie eingeschlossen)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
WHO ICTRP			
101	2007-003956-12	Novo Nordisk A/S (2008): NN9535-1821 - Investigation of safety and efficacy of five doses of NNC 0113-0217 versus placebo and open-label liraglutide, as add on therapy, in subjects diagnosed with type 2 diabetes currently treated with metformin or controlled with diet and exercise - WHO ICTRP (EUCTR2007-003956-12-DE). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003956-12-DE	A6 (Studiendauer)
102	2012-002839-28	Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-3744 - A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN™ 6 – Long term outcomes - WHO ICTRP (EUCTR2012-002839-28-GB). Stand des Eintrags: 01.06.2014. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002839-28-GB	A1 (Population)
103	NCT02172313	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-004707-39 NN9924-4154 U1111-1149-8127 - Effect of Food on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02172313). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02172313	A1 (Population)
104	NCT02231684	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-004566-34 NN9535-3687 U1111-1149-3980 - A Randomised, Single Centre, Two Period, Incomplete Cross Over Trial in Healthy Subjects Investigating the Pharmacokinetics of Subcutaneous Injections With 1 mg/mL, 3 mg/mL, and 10 mg/mL Semaglutide Strengths and the Absolute Bioavailability of Semaglutide - WHO ICTRP (NCT02231684). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02231684	A1 (Population)
105	NCT01766245	Novo Nordisk A/S (2012): 2012-002212-20 NN9535-4010 U1111-1130-3931 - A Randomised, Single Centre, Double-blind, Two-period, Cross-over Trial in Healthy Subjects Investigating the Bioequivalence Between Subcutaneous Injections of Semaglutide Produced by Two Manufacturing Processes - WHO ICTRP (NCT01766245). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01766245	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
106	NCT02070510	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-001087-39 NN9924-4065 U1111-1140-3741 - An Open-label, Single Arm, Sequential, Single Centre Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide (NNC0113-0217) on Pharmacokinetics of Lisinopril and Warfarin in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02070510). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070510	A1 (Population)
107	ISRCTN01292427	Vancouver Coastal Health (2010): N/A - Comparison of in vivo outcome following transfusion of dynamic light scattering-screened versus unscreened platelets in hematologic malignancy: A randomised controlled trial - WHO ICTRP (ISRCTN01292427). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01292427	A1 (Population)
108	NCT00813020	Novo Nordisk A/S (2008): 2008-004990-17 NN9535-3679 - A Randomised, Single Centre, Double-blind, Incomplete Block Trial to Test for Equivalence Between Subcutaneous Injections of the GLP-1 Analogue NN9535 in 1 mg/ml, 3 mg/ml and 10 mg/ml Concentrations in Healthy Male Subject - WHO ICTRP (NCT00813020). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00813020	A1 (Population)
109	NCT02249910	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-004820-12 NN9924-4145 U1111-1150-0801 - An Open-label, Single Arm, Sequential, Single Centre Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on Pharmacokinetics of Metformin and Digoxin in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02249910). Stand des Eintrags: 03.03.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02249910	A1 (Population)
110	NCT01619345	Novo Nordisk A/S (2012): 2011-004162-14 NN9924-3957 U1111-1123-7450 - Pharmacoscintigraphic Investigation NN9924 in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01619345). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619345	A1 (Population)
111	NCT02249871	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-005513-12 NN9924-4141 U1111-1151-5077 - A Trial Investigating the Influence of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02249871). Stand des Eintrags: 02.04.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02249871	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
112	NCT01866748	Novo Nordisk A/S (2013): 2012-003199-38 NN9928-4048 U1111-1132-4190 - Investigation on Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue (Semaglutide) in an Oral Formulation in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01866748). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866748	A1 (Population)
113	NCT02161588	Novo Nordisk A/S (2014): JapicCTI-142572 NN9924-4140 U1111-1148-4141 - A Multiple Dose, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects - WHO ICTRP (NCT02161588). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02161588	A1 (Population)
114	NCT01272973	Novo Nordisk A/S (2011): 2010-019951-23 NN9924-3692 U1111-1118-0257 - Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01272973). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01272973	A1 (Population)
115	2012-004827-19	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3626 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus sitagliptin once-daily as add-on to metformin and/or TZD in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN™ 2 – vs. DPP-4 inhibitor - WHO ICTRP (EUCTR2012-004827-19-SE). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004827-19-SE	A2 (Intervention)
116	2016-000988-16	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4280 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus treated with insulin - A 52-week, randomised, placebo-controlled trial, double-blinded during the initial 26 weeks - WHO ICTRP (EUCTR2016-000988-16-GR). Stand des Eintrags: 02.01.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000988-16-GR	A2 (Intervention)
117	2013-004502-26	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3627 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN™ 5 – Add on to Basal Insulin - WHO ICTRP (EUCTR2013-004502-26-DE). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004502-26-DE	Keiner (Studie eingeschlossen)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
118	NCT02508012	University Hospital, Montpellier (2015): 9535 - Medico-economic Evaluation of the Therapeutic Drug Monitoring of Anti-TNF Agents in the Management of Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Anti-TNFalpha Biotherapy. - WHO ICTRP (NCT02508012). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508012	A1 (Population)
119	2013-004392-12	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3625 - Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN™ 4 – vs. Basal Insulin - WHO ICTRP (EUCTR2013-004392-12-SI). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004392-12-SI	A2 (Intervention)
120	NCT00851773	Novo Nordisk A/S (2009): 2008-006325-13 NN9535-3633 - A Randomised, Double Blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multiple Doses, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Profiles of NN9535 in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects After Weekly Subcutaneous Injections. - WHO ICTRP (NCT00851773). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00851773	A1 (Population)
121	2012-004994-16	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-3790 - Multiple dose trial examining dose range, escalation and efficacy of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - WHO ICTRP (EUCTR2012-004994-16-SE). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004994-16-SE	A2 (Intervention)
122	2016-004965-22	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4339 - Efficacy and safety of semaglutide 1.0 mg once-weekly versus liraglutide 1.2 mg once-daily as add-on to 1-3 oral anti-diabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN 10 - WHO ICTRP (EUCTR2016-004965-22-SI). Stand des Eintrags: 03.07.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004965-22-SI	A2 (Intervention)
123	2013-000632-94	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3623 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo in drug-naïve subjects with type 2 diabetes - WHO ICTRP (EUCTR2013-000632-94-IT). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000632-94-IT	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
124	2014-005375-91	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4216 - Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - WHO ICTRP (EUCTR2014-005375-91-IE). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005375-91-IE	A2 (Intervention)
125	2016-000989-35	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4270 - Efficacy and safety of semaglutide versus canagliflozin as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN 8 – semaglutide versus canagliflozin - WHO ICTRP (EUCTR2016-000989-35-SE). Stand des Eintrags: 03.01.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000989-35-SE	A2 (Intervention)
126	2016-000904-27	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4269 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add on to SGLT-2i in subjects with type 2 diabetes mellitus. A 30-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial - SUSTAIN 9 – Add-on to SGLT-2i - WHO ICTRP (EUCTR2016-000904-27-AT). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000904-27-AT	A2 (Intervention)
127	2014-003196-39	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4191 - Dose-finding of semaglutide administered subcutaneously once daily versus placebo and liraglutide in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, multicentre, double-blind, randomised, controlled dose-finding trial - WHO ICTRP (EUCTR2014-003196-39-GB). Stand des Eintrags: 02.11.2016. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003196-39-GB	A2 (Intervention)
128	ISRCTN27625148	North London Cancer Research Network (2011): 9931 - A bowel management intervention for individuals following rectal cancer treatment: assessing feasibility, acceptability and potential effectiveness - WHO ICTRP (ISRCTN27625148). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN27625148	A1 (Population)
129	NCT00833716	Novo Nordisk A/S (2009): NN9535-3616 - An Open-label Trial Investigating the Pharmacokinetics and the Tolerability of NN9535 in Subjects With Normal Renal Function and Various Degrees of Impaired Renal Function - WHO ICTRP (NCT00833716). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833716	A5 (Studientyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
130	NCT01572753	Novo Nordisk A/S (2012): 2010-019653-17 NN9924-3794 U1111-1120-6776 - A Single Centre, Multiple Dose, Open Label Randomised Trial to Evaluate the Effect of Post Dose Meal Timings and the Effect of Volume of Water With Dosing on the Pharmacokinetic Properties of Oral Semaglutide in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01572753). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01572753	A1 (Population)
131	2015-005593-38	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4257 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation versus Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. A 52 week Randomised, Open-label, Active-controlled Trial with a 52-week Extension Phase - PIONEER 7 – Flexible dose adjustment - WHO ICTRP (EUCTR2015-005593-38-BE). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005593-38-BE	A2 (Intervention)
132	NCT02845219	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-004232-35 NN9924-4249 U1111-1174-7914 - A Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in an Oral Contraceptive Combination Drug in Healthy Postmenopausal Females - WHO ICTRP (NCT02845219). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02845219	A1 (Population)
133	NCT02210871	Novo Nordisk A/S (2014): 2009-011673-33 NN9535-3651 U1111-1149-3924 - A Multi-centre, Open-label, Parallel-group Trial Investigating the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability After a Single Subcutaneous Injection of Semaglutide in Subjects With Mild, Moderate or Severe Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function - WHO ICTRP (NCT02210871). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210871	A1 (Population)
134	NCT01686945	Novo Nordisk A/S (2012): 2012-000361-20 NN9924-3991 U1111-1127-4408 - Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects and Male Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT01686945). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01686945	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
135	NCT02057250	Sanofi (2014): 2012-004339-21 MSC12665 U1111-1130-9931 - A Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Usability Study Of The Sarilumab Auto-Injector Device And A Prefilled Syringe In Patients With Moderate To Severe Active Rheumatoid Arthritis Who Are Candidates For Anti-IL6R Therapy - WHO ICTRP (NCT02057250). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057250	A1 (Population)
136	NCT03010475	Novo Nordisk A/S (2017): 2015-003908-23 NN9924-4250 U1111-1173-8618 - A Trial Investigating the Effect of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Furosemide and Rosuvastatin in Healthy Subjects. - WHO ICTRP (NCT03010475). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03010475	A1 (Population)
137	2017-003414-10	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4374 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes - WHO ICTRP (EUCTR2017-003414-10-GR). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003414-10-GR	A2 (Intervention)
138	NCT02079870	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-000012-24 NN9535-3685 U1111-1138-2039 - A Single-centre, Randomised, Double-blind Two-period Cross-over Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Energy Intake, Appetite Sensations, Postprandial Glucose and Triglyceride Metabolism and Gastric Emptying in Obese Subjects Compared With Placebo - WHO ICTRP (NCT02079870). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02079870	A1 (Population)
139	NCT02207374	Novo Nordisk A/S (2014): JapicCTI-142640 NN9535-4091 U1111-1140-3081 - Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly in Monotherapy or in Combination With One OAD in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Insufficiently Controlled on Diet/Exercise Therapy or OAD Monotherapy - WHO ICTRP (NCT02207374). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207374	A2 (Intervention)
140	NCT02147431	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-002751-15 NN9535-3684 U1111-1144-7019 - A Randomised, Single-centre, Double-blind, Cross-over Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Hypoglycaemic Counter-regulation Compared to Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02147431). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02147431	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
141	NCT03144271	Novo Nordisk A/S (2017): 2007-000303-15 NN9535-1820 U1111-1193-6996 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Escalation Trial of Single Subcutaneous Doses of NNC 0113-0217 to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT03144271). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03144271	A1 (Population)
142	NCT01324505	Novo Nordisk A/S (2011): 2010-022435-11 NN9535-3819 U1111-1119-2214 - An Open-label, One-sequence Cross-over, Single Centre Trial Investigating the Influence of Semaglutide on Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in an Oral Contraceptive Combination Drug After Multiple Dose Administration of Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT01324505). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01324505	A5 (Studientyp)
143	NCT01930188	Novo Nordisk A/S (2013): 132366 2012-004827-19 CTRI/2014/05/004626 NN9535-3626 U1111-1135-8730 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin and/or TZD in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN™ 2 - vs. DPP-4 Inhibitor) - WHO ICTRP (NCT01930188). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01930188	A2 (Intervention)
144	2015-001351-71	Novo Nordisk A/S (2015): NN9924-4222 - Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes - PIONEER 3 - WHO ICTRP (EUCTR2015-001351-71-DE). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001351-71-DE	A2 (Intervention)
145	NCT02254291	Novo Nordisk A/S (2014): JapicCTI-142663 NN9535-4092 U1111-1140-5334 - Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly Versus Sitagliptin Once Daily, Both as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02254291). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254291	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
146	NCT02557620	Novo Nordisk A/S (2015): 2014-005171-84 NN9535-4215 U1111-1164-2741 - A Randomised, Double-blind, Placebo Controlled, Double Dummy, Single-centre Trial in Healthy Subjects Comparing the Steady-state Exposure of Semaglutide Administered Subcutaneously Once Daily to Semaglutide Administered Subcutaneously Once Weekly - WHO ICTRP (NCT02557620). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02557620	A1 (Population)
147	NCT01885208	Novo Nordisk A/S (2013): 2012-004826-92 NN9535-3624 U1111-1135-8647 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Exenatide ER 2.0 mg Once-weekly as add-on to 1-2 Oral Antidiabetic Drugs (OADs) in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN™ 3 - vs. QW GLP-1) - WHO ICTRP (NCT01885208). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01885208	A2 (Intervention)
148	NCT02305381	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-004502-26 JapicCTI-142729 NN9535-3627 U1111-1149-3738 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to Basal Insulin Alone or Basal Insulin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02305381). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02305381	Keiner (Studie eingeschlossen)
149	NCT02022254	Novo Nordisk A/S (2013): 2012-005072-33 NN9535-3817 U1111-1136-6442 - An Open-label, One-sequence Cross Over, Single Centre Trial, Investigating the Influence of Semaglutide on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin and Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02022254). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02022254	A1 (Population)
150	NCT02060266	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-001769-18 NN9535-3789 U1111-1142-0810 - A Single Centre, Open Label Trial Investigating the Absorption, Metabolism and Excretion After a Single Subcutaneous Dose of 3H -Semaglutide in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT02060266). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060266	A1 (Population)
151	2016-000685-39	Novo Nordisk A/S (2016): NN9931-4296 - Investigation of efficacy and safety of three dose levels of subcutaneous semaglutide once daily versus placebo in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. - WHO ICTRP (EUCTR2016-000685-39-GB). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000685-39-GB	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
152	NCT02243098	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-001288-22 NN9535-3818 U1111-1140-8551 - An Open-label, One-sequence Cross Over, Single Centre Trial, Investigating the Influence of Semaglutide on the Pharmacokinetics of Single Doses of Atorvastatin and Digoxin in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02243098). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243098	A2 (Intervention)
153	NCT01923181	Novo Nordisk A/S (2013): 2012-004994-16 NN9924-3790 U1111-1136-4716 - Multiple Dose Trial Examining Dose Range, Escalation and Efficacy of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT01923181). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01923181	A2 (Intervention)
154	NCT02920385	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005558-36 NN9924-4279 U1111-1177-2807 - A Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Levothyroxine and the Influence of Co-administered Tablets on the Pharmacokinetics of Semaglutide Administered Orally in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02920385). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02920385	A1 (Population)
155	2015-005209-36	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4223 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Empagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. - WHO ICTRP (EUCTR2015-005209-36-HU). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005209-36-HU	A2 (Intervention)
156	NCT02607865	Novo Nordisk A/S (2015): 2015-001351-71 JAPIC NN9924-4222 U1111-1168-4339 - Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02607865). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607865	A2 (Intervention)
157	NCT02648204	Novo Nordisk A/S (2016): 2014-005375-91 NN9535-4216 U1111-1164-8495 - Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Dulaglutide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02648204). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648204	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
158	2017-003436-36	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4373 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - WHO ICTRP (EUCTR2017-003436-36-FI). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003436-36-FI	A1 (Population)
159	NCT02849080	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005593-38 NN9924-4257 U1111-1177-5103 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT02849080). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02849080	A2 (Intervention)
160	NCT02827708	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005326-19 NN9924-4234 U1111-1176-9230 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment - WHO ICTRP (NCT02827708). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02827708	A2 (Intervention)
161	NCT02016911	Novo Nordisk A/S (2013): 2013-000550-21 NN9924-4082 U1111-1139-1272 - Investigation of Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide (NNC0113-0217) in Subjects With Mild, Moderate and Severe Degrees of Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function - WHO ICTRP (NCT02016911). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02016911	A2 (Intervention)
162	NCT02054897	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-000632-94 JapicCTI-142442 NN9535-3623 U1111-1139-3090 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo in Drug-naïve Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02054897). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054897	A2 (Intervention)
163	NCT02014259	Novo Nordisk A/S (2013): 2013-000682-36 NN9924-4079 U1111-1139-4281 - Investigation of Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Various Degrees of Impaired Renal Function Compared to Subjects With Normal Renal Function - WHO ICTRP (NCT02014259). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02014259	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
164	NCT02212067	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-002173-22 NN9535-3635 U1111-1143-1206 - A Single-centre, Randomised, Double-blind, Multiple-dose, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Investigating the Effects of Semaglutide on β -cell Function in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02212067). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02212067	A6 (Studiendauer)
165	2017-003436-36	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003436-36-FI NN9536-4373 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - WHO ICTRP (EUCTR2017-003436-36-DK). Stand des Eintrags: 07.05.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003436-36-DK	A1 (Population)
166	CTRI/2018/02/011714	Novo Nordisk As (2018): 2012-002839-28 NCT01720446 NN9535-3744 ver 2.0 dated 02 Oct 2012 U1111-1131-7227 - A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes (SUSTAINâ?¿ 6 â?¿ Long term outcomes) - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/011714). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011714	A1 (Population)
167	2017-003473-34	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4376 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity who have reached target dose during run-in period - WHO ICTRP (EUCTR2017-003473-34-SE). Stand des Eintrags: 01.05.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003473-34-SE	A1 (Population)
168	CTRI/2018/02/011670	Novo Nordisk As (2018): NN9924-4222 ver 2.0 dated 24 Aug 2015 U1111-1168-4339 - Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/011670). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011670	A2 (Intervention)
169	NCT02453711	Novo Nordisk A/S (2015): 2014-001540-38 NN9536-4153 U1111-1155-4660 - Investigation of Safety and Efficacy of Once-daily Semaglutide in Obese Subjects Without Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT02453711). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453711	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
170	NCT02773381	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-003998-14 NN9924-4248 U1111-1174-1070 - A Trial Investigating the Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo on Postprandial Glucose and Triglyceride Metabolism, Energy Intake, Appetite Sensations and Gastric Emptying in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02773381). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02773381	A2 (Intervention)
171	CTRI/2017/08/009535	AstraZeneca Ab (2017): D169AC00001, Version 1.0, Dated 26 October 2016 - A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease - WHO ICTRP (CTRI/2017/08/009535). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009535	A1 (Population)
172	NCT02692716	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-003563-10 NL56580.091.16 NN9924-4221 U1111-1173-0750 - A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02692716). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02692716	A2 (Intervention)
173	NCT02863419	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005210-30 NN9924-4224 U1111-1176-6029 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Liraglutide and Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT02863419). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02863419	A2 (Intervention)
174	CTRI/2018/06/014512	Novo Nordisk As (2018): NN9536-4374, version -2.0, dated 21 Dec 2017 U1111-1200-8148 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes. - WHO ICTRP (CTRI/2018/06/014512). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014512	A2 (Intervention)
175	NCT02146079	Novo Nordisk A/S (2014): JapicCTI-142550 NN9535-3634 U1111-1147-6660 - A Single-centre, Parallel-group, Randomised, Double-blind, Placebocontrolled, Multiple-dose Trial to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and the Safety and Tolerability of Semaglutide in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects - WHO ICTRP (NCT02146079). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02146079	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
176	NCT02863328	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005209-36 NN9924-4223 U1111-1176-6006 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT02863328). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02863328	A2 (Intervention)
177	NCT02877355	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-004534-10 NN9924-4267 U1111-1175-5246 - Investigation of the Effect of Upper Gastrointestinal Disease on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02877355). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877355	A2 (Intervention)
178	2017-003414-10	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4374 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes - WHO ICTRP (EUCTR2017-003414-10-ES). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003414-10-ES	A2 (Intervention)
179	DRKS00005418	Novo Nordisk (2016): 2012-002839-28 NCT01720446 NN9535-3744 U1111-1131-7227 - A Long-term, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multinational, Multi-centre Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN™ 6 - Long-term Outcomes) - SUSTAIN™ 6 - WHO ICTRP (DRKS00005418). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005418	A1 (Population)
180	NCT03457012	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4428 U1111-1205-5853 - SURE CANADA: A Multi-centre, Prospective, Noninterventional Study Investigating the Effectiveness of Once Weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03457012). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457012	A5 (Studientyp)
181	NCT03191396	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-004965-22 NN9535-4339 U1111-1190-5868 - Efficacy and Safety of Semaglutide 1.0 mg Once-weekly Versus Liraglutide 1.2 mg Once-daily as add-on to 1-3 Oral Anti-diabetic Drugs (OADs) in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03191396). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03191396	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
182	CTRI/2016/05/006917	Novo Nordisk India Private Ltd (2016): NN9535-4216 ver 1.0 dated 14 July 2015 U1111-1164-8495 - Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - A 40-weeks, randomised, multicentre, multinational, active-controlled, parallel groups, openlabel, four-armed trial (Sustain 7). - WHO ICTRP (CTRI/2016/05/006917). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006917	A2 (Intervention)
183	NCT03288740	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-3686 U1111-1149-6572 - A Single-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Trial to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Semaglutide in Healthy Chinese Subjects - WHO ICTRP (NCT03288740). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03288740	A1 (Population)
184	NCT02064348	Novo Nordisk A/S (2014): 2012-005073-31 NN9535-3652 U1111-1136-6455 - A Thorough QTc Evaluation of the Effect of Semaglutide on Cardiac Repolarisation in Healthy Subjects: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Three-Arm Parallel Trial With a Nested Cross-Over Design for Positive Control With Moxifloxacin Administration - WHO ICTRP (NCT02064348). Stand des Eintrags: 02.06.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064348	A1 (Population)
185	CTRI/2008/091/000031	Novo Nordisk As (2009): NCT00696657 NN9535 1821 - A dose finding trial establishing efficacy and safety of NN9535 in comparison with placebo and liraglutide in type 2 diabetes - WHO ICTRP (CTRI/2008/091/000031). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2008/091/000031	A6 (Studiendauer)
186	NCT03061214	Novo Nordisk A/S (2017): CTR20161003 NN9535-4114 U1111-1149-0432 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. A 30-week Randomised, Double-blind, Double-dummy, Active-controlled, Parallel-group, Multi-centre and Multi-national Trial - WHO ICTRP (NCT03061214). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061214	A2 (Intervention)
187	2015-005622-19	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4233 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with diet and exercise only. A 26-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial - WHO ICTRP (EUCTR2015-005622-19-BG). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005622-19-BG	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
188	NCT03086330	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-000904-27 JapicCTI-173542 NN9535-4269 U1111-1180-1213 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to SGLT-2i in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. A 30-week Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03086330). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03086330	A2 (Intervention)
189	NCT03136484	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-000989-35 NN9535-4270 U1111-1180-3651 - Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Canagliflozin as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03136484). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136484	A2 (Intervention)
190	CTRI/2017/09/009931	Novartis Healthcare Pvt Ltd (2017): CINC424D2301-Protocol version 00 dated 14-Mar-2017 NCT03112603 - A phase III randomized open-label multi-center study of - WHO ICTRP (CTRI/2017/09/009931). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009931	A1 (Population)
191	CTRI/2014/09/005033	Novo Nordisk As (2014): 2013-004392-12 NN9535 3625ver 2.0 dated 05 Feb 2014 U1111-1146-0211 - Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN 4 - WHO ICTRP (CTRI/2014/09/005033). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/09/005033	A2 (Intervention)
192	CTRI/2018/07/014765	Novo Nordisk As (2018): NN9536-4373, version 2.0 and dated 21 Dec 2017 U1111-1200-8053 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - WHO ICTRP (CTRI/2018/07/014765). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/014765	A1 (Population)
193	NCT03357380	Novo Nordisk A/S (2017): 2017-001193-42 NN9931-4381 U1111-1194-3900 - A Trial Investigating the Effect of Subcutaneous Semaglutide on Liver Fibrosis Assessed by Magnetic Resonance Elastography in Subjects With Non-alcoholic Fatty Liver Disease - WHO ICTRP (NCT03357380). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03357380	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
194	NCT03015220	Novo Nordisk A/S (2017): JapicCTI-173485 NN9924-4282 U1111-1181-4133 - Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide Both in Combination With One OAD in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03015220). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015220	A2 (Intervention)
195	CTRI/2017/02/007841	Novo Nordisk India Private Ltd (2017): NN9924-4221 ver 3.0 dated 12 February 2016 U1111-1173-0750 - Cardiovascular outcomes - WHO ICTRP (CTRI/2017/02/007841). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007841	A2 (Komparator)
196	CTRI/2017/06/008830	Novo Nordisk India Private Ltd (2017): 1111-1180-3637 NN9924-4280, Amendment No -2, version -3.0, dated 22 Nov 2016 - "Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Placebo - WHO ICTRP (CTRI/2017/06/008830). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008830	A2 (Komparator)
197	NCT03018028	Novo Nordisk A/S (2017): JapicCTI-173489 NN9924-4281 U1111-1181-4048 - Dose-response, Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Placebo and Versus Liraglutide, All as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03018028). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03018028	A2 (Komparator)
198	2015-005326-19	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4234 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes and moderate renal impairment. A 26-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial - PIONEER 5 – renal impairment - WHO ICTRP (EUCTR2015-005326-19-SE). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005326-19-SE	A2 (Komparator)
199	NCT03021187	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-000988-16 JapicCTI-173508 NN9924-4280 U1111-1180-3637 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Insulin. A 52-week, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial (PIONEER 8 - Insulin add-on) - WHO ICTRP (NCT03021187). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021187	A2 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
200	NCT03548987	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003473-34 NN9536-4376 U1111-1201-0898 - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly in Subjects With Overweight or Obesity Who Have Reached Target Dose During run-in Period - WHO ICTRP (NCT03548987). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03548987	A1 (Population)
201	CTRI/2017/07/009081	Novo Nordisk India Private Ltd (2017): NN9535-4270 ver 3.0, dated 19 Dec 2016 U1111-1180-3651 - Efficacy and safety of semaglutide versus canagliflozin as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. - WHO ICTRP (CTRI/2017/07/009081). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009081	A2 (Intervention)
202	2015-005210-30	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4224 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Liraglutide and versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. - WHO ICTRP (EUCTR2015-005210-30-SK). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005210-30-SK	A2 (Komparator)
203	CTRI/2017/08/009536	Aiims (2017): NIL - Efficacy of enriched fecal microbiota transplantation in patients with treatment naïve ulcerative colitis: a randomized control trial - WHO ICTRP (CTRI/2017/08/009536). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009536	A1 (Population)
204	DRKS00007380	Novo Nordisk A/S (2016): 2013-004392-12 NCT02128932 NL47781.018.14 NN9535-3625 U1111-1146-0211 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once Weekly Versus Insulin Glargine Once Daily as Add on to Metformin With or Without Sulphonylurea in Insulin-naïve Subjects With Type 2 Diabetes - SUSTAIN™ 4 - WHO ICTRP (DRKS00007380). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007380	A2 (Intervention)
205	NCT03466567	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-002498-21 NN9924-4394 U1111-1197-9088 - A Trial Investigating the Effect of Probenecid and Ciclosporin on the Pharmacokinetics of SNAC in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT03466567). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03466567	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
206	NCT03552757	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003414-10 NN9536-4374 U1111-1200-8148 - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly in Subjects With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03552757). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 01.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03552757	A2 (Intervention)
PharmNet.Bund			
207	2015-005210-30	Novo Nordisk A/S (2015): Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Liraglutide and versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. A 52-week randomised, double-blind, active- and placebo-controlled trial - PharmNet.Bund (2015-005210-30). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
208	2015-003563-10	Novo Nordisk A/S (2015): A trial investigating the cardiovascular safety of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - PharmNet.Bund (2015-003563-10). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
209	2015-001351-71	Novo Nordisk A/S (2015): Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes - PharmNet.Bund (2015-001351-71). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
210	2014-005375-91	Novo Nordisk A/S (2014): Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - PharmNet.Bund (2014-005375-91). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
211	2014-001540-38	Novo Nordisk A/S (2014): Investigation of safety and efficacy of once-daily semaglutide in obese subjects without diabetes mellitus. A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, sixteen-armed, parallel group, multi-centre, multinational trial with liraglutide 3.0 mg as active comparator - PharmNet.Bund (2014-001540-38). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
212	2014-003196-39	Novo Nordisk A/S (2014): Dose-finding of semaglutide administered subcutaneously once daily versus placebo and liraglutide in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, multicentre, double-blind, randomised, controlled dose-finding trial - PharmNet.Bund (2014-003196-39). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
213	2013-004502-26	Novo Nordisk A/S (2013): Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes - PharmNet.Bund (2013-004502-26). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Keiner (Studie eingeschlossen)
214	2013-004392-12	Novo Nordisk A/S (2013): Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes - PharmNet.Bund (2013-004392-12). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
215	2012-004994-16	Novo Nordisk A/S (2012): Multiple dose trial examining dose range, escalation and efficacy of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - PharmNet.Bund (2012-004994-16). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
216	2012-004826-92	Novo Nordisk A/S (2012): Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus exenatide ER 2.0 mg once-weekly as add-on to 1-2 oral antidiabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes - PharmNet.Bund (2012-004826-92). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
217	2012-002839-28	Novo Nordisk A/S (2012): 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 - PharmNet.Bund (2012-002839-28). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
218	2007-003956-12	Novo Nordisk A/S (2007): Investigation of safety and efficacy of five doses of NNC 0113-0217 versus placebo and open-label liraglutide, as add on therapy, in subjects diagnosed with type 2 diabetes currently treated with metformin or controlled with diet and exercise A 12 week multi-centre, multi national, double-blind, placebo-controlled, randomised, nine armed parallel group, dose finding trial - PharmNet.Bund (2007-003956-12). [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6 (Studiendauer)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-34 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-34 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-34 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SUSTAIN 5

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel der Studie SUSTAIN 5 war es, den Effekt von 0,5 mg und 1,0 mg Semaglutid 1-mal wöchentlich auf die glykämische Kontrolle mit Placebo, jeweils zusätzlich zu Basalinsulin zu vergleichen</p> <p>Sekundäre Ziele waren der Vergleich der Effekte von Semaglutid gegenüber Placebo auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Erreichen und Aufrechterhalten einer Gewichtsreduktion <p>Weitere Parameter bezüglich Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und patientenberichtete Endpunkte (PRO)</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>SUSTAIN 5 ist eine 30-wöchige, randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multizentrische, multinationale, Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von 0,5 mg und 1,0 mg Semaglutid 1-mal wöchentlich im Vergleich zu Placebo, jeweils als Add-on zu Basalinsulin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM.</p> <p>Patienten wurden im Verhältnis (2 : 2 : 1 : 1) (Semaglutid 0,5 mg : Semaglutid 1,0 mg : Placebo 0,5 mg : Placebo 1,0 mg) den Behandlungsgruppen zugeteilt.</p> <p>Es gab folgende Studienphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Prä-Randomisierung) (V1 – V2): 2 Wochen • Doppelblinde Behandlungsphase (randomisiert): 30 Wochen für jeden Patienten, davon: <ul style="list-style-type: none"> - Dosis-Eskalation: 4 – 8 Wochen - Behandlung mit stabiler Dosis: 22 – 26 Wochen <p>Follow-up: (5 Wochen)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es 2 Änderungen des Studienprotokolls, darunter war eine regionale Änderung und eine globale Änderung.</p> <p>Der erste Patient wurde am 01. Dezember 2014 in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Regionales Amendment (vor Einschluss des ersten Patienten) #1 (Deutschland): 26.08.2014</p> <p>Globales Amendment (nach Einschluss des ersten Patienten) #2 (alle Länder): 18.12.2014</p> <p>Nur relevante Änderungen der Methodik werden im Folgenden näher erläutert.</p> <p>Regionales Amendment <i>Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #1 für Deutschland (Finale Version 3.0 vom 15.05.2014)</i></p> <p>Änderung Ausschlusskriterium #11: Schwere Nierenfunktionsstörung definiert als eGFR < 30 mL/min/1,73 m² per MDRD. <i>Nur für Deutschland: Patienten, die Metformin bekommen, moderate Nierenfunktionsstörung, definiert als < 60 mL/min/1,73 m² und für Patienten, die kein Metformin bekommen, schwere Nierenfunktionsstörung definiert mit eGFR < 30 mL/min/1,73 m²</i></p> <p>Begründung: Anpassung entsprechend der Forderung des BfArM, dass Patienten, die Metformin als Hintergrundtherapie bekommen, bei Einschluss in die Studie und während der Studie eine eGFR > 60 mL/min/1,73 m² aufweisen (entsprechend der SmPC zu Metformin)</p> <p>Globales Amendment <i>Relevante Änderungen der Methodik des Amendments #2 für alle Länder (Finale Version 3.0 vom 15.05.2014)</i></p> <p>Änderung der Kriterien für Notfallmedikation Wenn der <i>Mittelwert</i> der <i>geplanten</i> selbst-gemessenen Blutglukose-Werte (SMBG) an den 3 Tagen oder jeglicher durch das zentrale Labor gemessene Blutglukose-Wert den Schwellenwert überschreitet und keine vorübergehende Ursache für eine Hypoglykämie identifiziert werden kann, sollte <i>eine confirmatorische Nüchtern-Plasmaglukose-Messung</i> durch das lokale oder zentrale Labor vorgenommen werden. Der Patient sollte dafür zu einem zusätzlichen Besuch ins Studienzentrum bestellt werden, <i>falls nicht ohnehin ein Besuch innerhalb einer Woche geplant ist.</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Begründung</p> <p>Die Häufigkeit der geplanten SMBG und FPG ermöglicht eine ausreichende Überwachung der Notwendigkeit von Notfallmedikation.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Damit ein Patient in die Studie SUSTAIN 5 eingeschlossen werden konnte, mussten alle Einschlusskriterien mit „ja“ beantwortet werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einverständniserklärung vor jedweder studienbezogenen Aktivität erhalten. Studienbezogene Aktivitäten sind jegliche Maßnahmen, die als Teil der Studie durchgeführt werden, einschließlich aller Aktivitäten zur Prüfung der Eignung für die Studie 2. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre bei Einschluss in die Studie; <i>Nur für Japan: Alter ≥ 20 Jahre</i> 3. Patienten mit diagnostiziertem Typ 2 Diabetes mellitus und einer stabilen antidiabetischen Therapie (± 20 % Änderung in der täglichen Dosis) mit Basalinsulin (mindestens 0,25 IU/kg/Tag und/oder 20 IU/Tag mit: <ul style="list-style-type: none"> • Insulin glargin • Insulin detemir • Insulin degludec und/oder • NPH-Insulin alleine oder in Kombination mit Metformin (mindestens 1.500 mg/Tag oder maximal tolerierte Dosis) für mindestens 90 Tage vor dem Screening. 4. HbA_{1c} 7,0 – 10,0 % (53 – 86 mmol/mol) (beide Werte inklusiv. <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Für einen geeigneten Studienteilnehmer mussten alle Kriterien mit „nein“ beantwortet werden</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Überempfindlichkeit gegenüber dem Studienmedikament oder verwandter Produkte (bekannt oder Verdacht auf) 2. Vorherige Teilnahme an dieser Studie. Teilnahme ist definiert als unterzeichnete Einverständniserklärung. 3. Weibliche, gebärfähige Patientin, die schwanger ist, stillt oder beabsichtigt schwanger zu werden oder während der Studie einschließlich der 5-wöchigen Follow-Up-Phase keine adäquate Verhütungsmethode verwendet (adäquate Verhütungsmethode gemäß lokalem Gesetz und lokaler Praxis) <p>Deutschland: Nur hoch effektive Verhütungsmethoden werden akzeptiert (d.h. solche die in weniger als 1 % der Fälle versagen, wenn sie durchgängig und korrekt angewendet werden, wie etwa Implantate, injizierbare Methoden kombinierte orale Kontrazeptiva, einige intrauterine Methoden) oder sexuelle Abstinenz oder Vasektomie des Partners.</p> <p>Japan: Angemessene Verhütungsmethoden sind Abstinenz, Diaphragma, Kondom, intrauterine Methoden, Schwamm, Spermizid oder orale Kontrazeptiva).</p> 4. Erhalt jedweden Prüfarzneimittels innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 5. Jedwede chronische Erkrankung oder schwere Erkrankung, die nach Meinung des Studienarztes die Sicherheit des Studienteilnehmers oder die Protokoll-Compliance gefährdet 6. Behandlung mit glukosesenkenden Arzneimitteln, die nicht in den Einschlusskriterien aufgeführt sind, innerhalb von 90 Tagen vor dem Screening (ausgenommen ist die kurzzeitige (≤ 7 Tage) Anwendung von Bolusinsulin in Verbindung mit einer interkurrenten Erkrankung) 7. Auftreten von mehr als 3 Episoden schwerer Hypoglykämie während der 6 Monate vor dem Screening und/oder fehlende Hypoglykämie-Wahrnehmung 8. Akute oder chronische Pankreatitis in der Vorgeschichte 9. Calcitonin-Wert von ≥ 50 mg/L (pg/mL) bei Screening 10. Persönliche oder familiäre Vorgeschichte von medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) oder multiplem endokrinen Neoplasie-Syndrom Typ-2 (MEN 2) 11. Eingeschränkte Nierenfunktion mit eGFR < 30 mL/min/1,73 m² per MDRD (4 Variablen-Version) 12. Akutes koronares oder zerebrovaskuläres Ereignis innerhalb von 90 Tagen vor Randomisierung 13. Herzinsuffizienz New York Heart Association (NYHA) Klasse IV 14. Bekannte proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die nach Meinung des Prüfarztes einer akuten Behandlung bedarf 15. Diagnose einer malignen Neoplasie in den vergangenen 5 Jahren (außer Basalzell- oder Plattenepithelzellkarzinom) 16. Mentales Unvermögen, Widerwille oder Sprachbarriere, die ein adäquates Verständnis des Protokolls oder die Compliance mit dem Protokoll verhindert.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie SUSTAIN 5 wurde in 90 Zentren in 5 Ländern international durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deutschland • Japan • Serbien • Slowakei • USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studie SUSTAIN 5 umfasste insgesamt 4 Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semaglutid 0,5 mg • Semaglutid 1,0 mg • Placebo (0,5 mg) • Placebo (1,0 mg) <p>Jeweils zusätzlich zu Basalinsulin (\pm Metformin). Semaglutid und Semaglutid-Placebo wurden 1-mal wöchentlich subkutan injiziert.</p> <p>Dosiseskalation Semaglutid</p> <p>Die Dosiseskalation von Semaglutid erfolgte nach einem festen Dosierungsschema und abhängig von der Erhaltungsdosis (0,5 mg oder 1,0 mg).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																			
		<p>Die Anfangsdosis betrug in allen Studienarmen 0,25 mg 1-mal wöchentlich.</p> <p>Die Erhaltungsdosis von 0,5 mg 1-mal wöchentlich wurde nach 4 Dosen à 0,25 mg (4 Wochen) erreicht.</p> <p>Die Erhaltungsdosis von 1,0 mg 1-mal wöchentlich wurde nach 4 Dosen à 0,25 mg, gefolgt von 4 Dosen à 0,5 mg (4 Wochen) erreicht.</p> <p>Nachdem die Erhaltungsdosis erreicht war, durfte die Dosis während der restlichen Studiendauer nicht verändert werden.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Trial periods</th> <th>Screening</th> <th>Period 1</th> <th>Period 2</th> <th>Period 3</th> <th>Follow-up</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alias for trial period</td> <td>Screening</td> <td>Dose escalation</td> <td>Dose escalation / Maintenance</td> <td>Maintenance</td> <td>Follow-up</td> </tr> <tr> <td>Visits in each period</td> <td>Visit 1-2</td> <td>Visit 2-4</td> <td>Visit 4-6</td> <td>Visit 6-16</td> <td>Visit 16-17</td> </tr> <tr> <td>Duration of each period</td> <td>2 weeks</td> <td>4 weeks</td> <td>4 weeks</td> <td>22 weeks</td> <td>5 weeks</td> </tr> <tr> <td>Treatment</td> <td>N</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.5 mg</td> <td>130</td> <td>Semaglutide 0.25 mg (1.34 mg/mL) 190 µL</td> <td colspan="2">Semaglutide 0.5 mg (1.34 mg/mL) 370 µL</td> <td rowspan="4">Follow-up</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 1.0 mg</td> <td>130</td> <td>Semaglutide 0.25 mg (1.34 mg/mL) 190 µL</td> <td>Semaglutide 0.5 mg (1.34 mg/mL) 370 µL</td> <td>Semaglutide 1.0 mg (1.34 mg/mL) 740 µL</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide Placebo 0.5 mg</td> <td>65</td> <td>Semaglutide placebo 0.25 mg (0.0 mg/mL) 190 µL</td> <td colspan="2">Semaglutide placebo 0.5 mg (0.0 mg/mL) 370 µL</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide Placebo 1.0 mg</td> <td>65</td> <td>Semaglutide placebo 0.25 mg (0.0 mg/mL) 190 µL</td> <td>Semaglutide placebo 0.5 mg (0.0 mg/mL) 370 µL</td> <td>Semaglutide placebo 1.0 mg (0.0 mg/mL) 740 µL</td> </tr> </tbody> </table> <p>Begleitmedikation</p> <p>Die einzige erlaubte antidiabetische Begleitmedikation war Basalinsulin mit oder ohne Metformin. Patienten sollten nach Einschluss in die Studie ihre vor der Studie bestehende Begleitmedikation über die gesamte Studie hinweg fortsetzen.</p> <p>Basalinsulin</p> <p>Patienten mussten bei Einschluss in die Studie mit einem oder mehreren der folgenden Insuline behandelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin glargin • Insulin detemir • Insulin degludec (falls im jeweiligen Land zugelassen und auf dem Markt verfügbar) und/oder • NPH-Insulin <p><u>Patienten mit HbA_{1c} ≤ 8,0 % (beim Screening)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sollten ihre Insulindosis zu Beginn der Studienmedikation um 20 % reduzieren um das durch Kombination von Insulin und Semaglutid bestehende Hypoglykämierisiko zu reduzieren • Die Insulindosis konnte von Woche 10 – 16 und basierend auf den niedrigsten drei aufeinanderfolgenden selbstgemessenen Nüchtern-Plasmaglukose-Werten (nüchtern für 6 h) auftitriert werden • Die Insulindosis sollte nicht höher titriert werden als die Ausgangsdosis bei Randomisierung • Vor Woche 10 sollte eine Erhöhung der Insulindosis vermieden werden, sofern diese Erhöhung nicht notwendig 	Trial periods	Screening	Period 1	Period 2	Period 3	Follow-up	Alias for trial period	Screening	Dose escalation	Dose escalation / Maintenance	Maintenance	Follow-up	Visits in each period	Visit 1-2	Visit 2-4	Visit 4-6	Visit 6-16	Visit 16-17	Duration of each period	2 weeks	4 weeks	4 weeks	22 weeks	5 weeks	Treatment	N					Semaglutide 0.5 mg	130	Semaglutide 0.25 mg (1.34 mg/mL) 190 µL	Semaglutide 0.5 mg (1.34 mg/mL) 370 µL		Follow-up	Semaglutide 1.0 mg	130	Semaglutide 0.25 mg (1.34 mg/mL) 190 µL	Semaglutide 0.5 mg (1.34 mg/mL) 370 µL	Semaglutide 1.0 mg (1.34 mg/mL) 740 µL	Semaglutide Placebo 0.5 mg	65	Semaglutide placebo 0.25 mg (0.0 mg/mL) 190 µL	Semaglutide placebo 0.5 mg (0.0 mg/mL) 370 µL		Semaglutide Placebo 1.0 mg	65	Semaglutide placebo 0.25 mg (0.0 mg/mL) 190 µL	Semaglutide placebo 0.5 mg (0.0 mg/mL) 370 µL	Semaglutide placebo 1.0 mg (0.0 mg/mL) 740 µL
Trial periods	Screening	Period 1	Period 2	Period 3	Follow-up																																																
Alias for trial period	Screening	Dose escalation	Dose escalation / Maintenance	Maintenance	Follow-up																																																
Visits in each period	Visit 1-2	Visit 2-4	Visit 4-6	Visit 6-16	Visit 16-17																																																
Duration of each period	2 weeks	4 weeks	4 weeks	22 weeks	5 weeks																																																
Treatment	N																																																				
Semaglutide 0.5 mg	130	Semaglutide 0.25 mg (1.34 mg/mL) 190 µL	Semaglutide 0.5 mg (1.34 mg/mL) 370 µL		Follow-up																																																
Semaglutide 1.0 mg	130	Semaglutide 0.25 mg (1.34 mg/mL) 190 µL	Semaglutide 0.5 mg (1.34 mg/mL) 370 µL	Semaglutide 1.0 mg (1.34 mg/mL) 740 µL																																																	
Semaglutide Placebo 0.5 mg	65	Semaglutide placebo 0.25 mg (0.0 mg/mL) 190 µL	Semaglutide placebo 0.5 mg (0.0 mg/mL) 370 µL																																																		
Semaglutide Placebo 1.0 mg	65	Semaglutide placebo 0.25 mg (0.0 mg/mL) 190 µL	Semaglutide placebo 0.5 mg (0.0 mg/mL) 370 µL	Semaglutide placebo 1.0 mg (0.0 mg/mL) 740 µL																																																	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																	
		<p>war, um eine akute Hyperglykämie zu kontrollieren oder akute diabetische Komplikationen zu vermeiden</p> <p><u>Alle Patienten</u></p> <p>Von Woche 0 bis 12 konnte die Insulindosis für alle Patienten basierend auf den niedrigsten drei aufeinanderfolgenden selbstgemessenen Nüchtern-Plasmaglukose-Werten (nüchtern für 6 h) heruntertitriert werden (s. Schema). Ansonsten sollte die Basalinsulindosis während der Studie stabil bleiben, mit Ausnahme von Dosisreduzierungen aufgrund von Hypoglykämien und falls Insulin als Notfallmedikation verwendet wurde.</p> <table border="1" data-bbox="663 645 1377 837"> <thead> <tr> <th colspan="2">Lowest FPG</th> <th>Adjustment of basal insulin (total daily dose)</th> </tr> <tr> <th>mmol/L</th> <th>mg/dL</th> <th>IU*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥4.0 - <5.5</td> <td>≥71 - <100</td> <td>No adjustment</td> </tr> <tr> <td>≥5.5 - <6.7</td> <td>≥100 - <120</td> <td>+0-2 (at the discretion of the investigator)</td> </tr> <tr> <td>≥6.7 - <7.8</td> <td>≥120 - <140</td> <td>+2</td> </tr> <tr> <td>≥7.8 - <10.0</td> <td>≥140 - <180</td> <td>+4</td> </tr> <tr> <td>≥10.0</td> <td>≥180</td> <td>+6-8 (at the discretion of the investigator)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* The insulin dose should not be titrated above the pre-randomisation dose</p> <table border="1" data-bbox="663 871 1377 1021"> <thead> <tr> <th colspan="2">Lowest FPG</th> <th>Adjustment of basal insulin (total daily dose)</th> </tr> <tr> <th>mmol/L</th> <th>mg/dL</th> <th>IU</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><3.1</td> <td><56</td> <td>-4 (for doses >45 IU, suggest dose reduction of 10%)</td> </tr> <tr> <td>≥3.1 - <4.0</td> <td>≥56 - <71</td> <td>-2 (for doses >45 IU, suggest dose reduction of 5%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Metformin</u></p> <p>Metformin wurde als Begleitmedikation betrachtet und nicht von Novo Nordisk zur Verfügung gestellt. Metformin sollte entsprechend der Behandlungsrichtlinien oder dem lokalen Label nach Ermessen des Studienarztes angewandt werden. Patienten, die zu Baseline Metformin erhielten, sollten ihre stabile Dosis während der Studie beibehalten (außer wenn die Kriterien für Notfallmedikation erfüllt waren).</p> <p><u>Weitere Begleitmedikation</u></p> <p>War während der Behandlungsphase der Studie nicht erlaubt, mit Ausnahme antidiabetischer Medikation aus Sicherheitsgründen. Zwischen Visite 16 und 17 oder 16A und 17A durften GLP-1 Rezeptor-Agonisten nicht als Notfallmedikation verordnet werden, außer als Notfallmedikation (dies sollte jedoch vermieden werden).</p> <p><u>Notfallmedikation</u></p> <p>Falls ein selbstgemessener Nüchtern-Plasmaglukose-Wert die unten genannten Grenzen überschritt, sollte der Patient aufgefordert werden, die Messung an 2 weiteren aufeinanderfolgenden Tagen zu wiederholen. Falls der Mittelwert dieser drei Werte oder jeglicher durch das Zentrallabor bestimmte NPG-Wert die unten genannten Grenzwerte überschritt, sollte der Patient schnellstmöglich zu einer ungeplanten Visite einbestellt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 270 mg/dL (15,0 mmol/L) von Baseline bis Ende Woche 5 • 240 mg/dL (13,3 mmol/L) von Woche 6 bis Ende Woche 11 • 200 mg/dL (11,1 mmol/L) oder HbA_{1c} > 8,0 % (64 mmol/mol) von Woche 12 bis Studienende <p>Ein NPG-Wert sollte zur Bestätigung durch das lokale oder zentrale Labor bestimmt werden. Wenn dieser Wert die entsprechende Grenze überschritt, sollte dem Patienten eine Therapieintensivierung</p>	Lowest FPG		Adjustment of basal insulin (total daily dose)	mmol/L	mg/dL	IU*	≥4.0 - <5.5	≥71 - <100	No adjustment	≥5.5 - <6.7	≥100 - <120	+0-2 (at the discretion of the investigator)	≥6.7 - <7.8	≥120 - <140	+2	≥7.8 - <10.0	≥140 - <180	+4	≥10.0	≥180	+6-8 (at the discretion of the investigator)	Lowest FPG		Adjustment of basal insulin (total daily dose)	mmol/L	mg/dL	IU	<3.1	<56	-4 (for doses >45 IU, suggest dose reduction of 10%)	≥3.1 - <4.0	≥56 - <71	-2 (for doses >45 IU, suggest dose reduction of 5%)
Lowest FPG		Adjustment of basal insulin (total daily dose)																																	
mmol/L	mg/dL	IU*																																	
≥4.0 - <5.5	≥71 - <100	No adjustment																																	
≥5.5 - <6.7	≥100 - <120	+0-2 (at the discretion of the investigator)																																	
≥6.7 - <7.8	≥120 - <140	+2																																	
≥7.8 - <10.0	≥140 - <180	+4																																	
≥10.0	≥180	+6-8 (at the discretion of the investigator)																																	
Lowest FPG		Adjustment of basal insulin (total daily dose)																																	
mmol/L	mg/dL	IU																																	
<3.1	<56	-4 (for doses >45 IU, suggest dose reduction of 10%)																																	
≥3.1 - <4.0	≥56 - <71	-2 (for doses >45 IU, suggest dose reduction of 5%)																																	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Notfallmedikation) nach Ermessen des Prüfarztes und gemäß ADA/ <i>European Association for the Study of Diabetes</i> angeboten werden. GLP-1 Rezeptor-Agonisten, DPP-4 Inhibitoren und Amylin-Analoga sollten nach Möglichkeit vermieden werden. Eine Erhöhung der Basalinsulindosis sollte die 1. Wahl sein. Notfallmedikation und jegliche Änderungen sollten im eCRF dokumentiert werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HbA_{1c}-Wertes von Baseline bis Woche 30 <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Konfirmatorischer sekundärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Körpergewichts bis Woche 30 <p>Unterstützende sekundäre Endpunkte</p> <p>Kontinuierliche Endpunkte</p> <p>Änderung von Baseline bis Woche 30 in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nüchtern-Plasmaglukose • Nüchtern-Blutlipide (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, VLDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, freie Fettsäuren) • BMI • Taillenumfang • hsCRP • Blutdruck (systolisch und diastolisch) <p>Patientenberichtete Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • DTSQs • SF-36 • Selbstgemessene Plasmaglukose (SMPG) (7-Punkte-Profil) <p>HbA_{1c}-Ansprechen und/oder Gewichtsverlust nach 56 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responder nach 30 Wochen Behandlung (ja/nein) mit HbA_{1c} < 7,0 % (< 53 mmol/mol) – ADA-Zielwert • Responder nach 30 Wochen Behandlung (ja/nein) mit HbA_{1c} < 6,5 % (< 48 mmol/mol) – AACE-Zielwert • Gewichtsverlust ≥ 5% • Gewichtsverlust ≥ 10 % • HbA_{1c} < 7,0 % (< 53 mmol/mol) ohne schwere oder BG-bestätigte symptomatische Hypoglykämie und ohne Gewichtszunahme <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl therapiebedingter unerwünschter Ereignisse während 30 Wochen Behandlung • Anzahl schwerer oder BG-bestätigter hypoglykämischer Episoden während 30 Wochen Behandlung • Schwere oder BG-bestätigte symptomatische hypoglykämische Episoden während 30 Wochen Behandlung (ja/nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Änderung von Baseline bis Woche 30 in:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämatologie • Biochemie • Calcitonin • Urinanalyse • Albumin / Kreatinin-Verhältnis im Urin (UACR) • Herzfrequenz • 12-Kanal EKG-Kategorie • Körperliche Untersuchung <p>Klassifizierung von Hypoglykämien:</p> <p><u>Novo Nordisk Klassifizierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwer gemäß ADA-Klassifizierung oder bestätigt durch Plasmaglukose (PG)-Wert $\leq 3,1$ mmol/l (56 mg/dl) und Symptome <p><u>ADA-Klassifizierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwer: Fremdhilfe • Asymptomatisch: PG $\leq 3,9$ mmol/l (70 mg/dL) ohne Symptome • Dokumentiert, symptomatisch: PG $\leq 3,9$ mmol/L (70 mg/dL) mit Symptomen • Pseudo-Hypoglykämie: PG $> 3,9$ mmol/L (70 mg/dL) mit Symptomenwahrscheinlich symptomatisch: Keine Messung des PG, aber Symptome
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Insgesamt werden 390 Patienten im Verhältnis 2:2:1:1 randomisiert. Für die Berechnung der Fallzahl wird von einer gepoolten Analyse der Placebo-Arme und damit von 130 Patienten pro Gruppe ausgegangen.</p> <p>Annahmen HbA_{1c}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle 4 konfirmatorischen Hypothesen (Überlegenheit im Bezug auf Änderung in HbA_{1c} und Körpergewicht bis Woche 30 für 0,5 mg und 1,0 mg Semaglutid) werden bestätigt • Alle konfirmatorischen Tests sind unabhängig • Für jeden Test basiert die Berechnung der Power auf einer t-Statistik unter der Annahme eines einseitigen Tests der Größe 2,5 % • Wahrer Unterschied für die Änderung des HbA_{1c} (Semaglutid minus Placebo): -0,5 % (SD: 1,1 %) • 50 % Aufrechterhaltung der Wirksamkeit für die angestrebten 20 % Patienten, die die randomisierte Behandlung vorzeitig abbrechen • Erwarteter Behandlungsunterschied: 0,45 % <p>Unter den genannten Annahmen ergeben 130 Patienten pro Gruppe</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eine Power von 91 %, um für den Vergleich einer Semaglutid-Dosierung (0,5 mg bzw. 1,0 mg) gegenüber Placebo auf die Überlegenheit in der der Änderung des HbA _{1c} zu schließen. Annahmen Körpergewicht: <ul style="list-style-type: none"> • Wahrer Unterschied: 2,5 kg (SD: 4,0 kg) • Aufrechterhaltung der Wirksamkeit und Abbruchrate wie oben • Erwarteter Behandlungsunterschied: 2,25 kg Unter den genannten Annahmen ergeben 130 Patienten pro Gruppe eine marginale Power von über 99 % um für den Vergleich einer Semaglutid-Dosierung (0,5 mg bzw. 1,0 mg) gegenüber Placebo auf eine Überlegenheit in der Änderung des Körpergewichts zu schließen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde von Novo Nordisk A/S mittels Interactive Voice / Web Response System (IV/WRS) generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung nach: <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c} zu Baseline ($\leq 8,0\%$ / $> 8,0\%$) • Behandlung mit Metformin (ja / nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die geeigneten Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 2 : 2 : 1 : 1 mittels IV/WRS in die vier Studienarme randomisiert. Dabei wurde jeder Studienteilnehmer der jeweils kleinsten verfügbaren 6-stelligen Nummer zugeordnet, die dem jeweiligen Studienzentrum zugeteilt worden war.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte durch Novo Nordisk A/S mittels Interactive Voice / Web Response System (IV/WRS) generiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	a) ja, verblindet b) ja, verblindet c) ja, verblindet Die Studie wurde doppelblind und <i>double-dummy</i> durchgeführt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	(Novo Nordisk A/S, Studienpersonal und Studienteilnehmer). Semaglutid und Semaglutid-Placebo wurden in 1,5ml-Fertigpens (PDS290) bereitgestellt. Semaglutid und Placebo waren visuell identisch. Der Behandlungscode für einen individuellen Patienten konnte in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden. Während der Studie SUSTAIN 5 wurde der Code für keinen Patienten entschlüsselt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Semaglutid (0,5 mg oder 1,0 mg) oder das entsprechende Volumen des Semaglutid-Placebos wurden 1-mal wöchentlich subkutan injiziert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysierte Populationen:</p> <p>Full Analysis Set (FAS) Das FAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation gemäß Randomisierung erhalten haben. Patienten in der FAS-Population fließen „wie randomisiert“ in die Analyse ein.</p> <p>Safety Analysis Set (SAS) Das SAS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten fließen nach der tatsächlich erfolgten Behandlung (d.h. nach der Behandlung, die sie für den Großteil der randomisierten Behandlungsphase erhalten haben) in die Analyse ein.</p> <p>Beobachtungszeiträume:</p> <p>In-trial Der <i>in-trial</i> Beobachtungszeitraum entspricht dem Zeitraum, in dem Patienten als Studienteilnehmer betrachtet werden. Es fließen alle Informationen ein, die nach der Randomisierung und bis einschließlich zum letzten direkten Kontakt des Patienten mit dem Studienzentrum, oder dem Tod des Patienten während der Studie gesammelt werden. Für Patienten, die ihr Einverständnis zurückziehen, endet der <i>in trial</i> Beobachtungszeitraum am Tag des Zurückziehens. Für Patienten, die <i>lost to follow-up</i> sind, wird das Ende des Zeitraums definiert als der letzte direkte Kontakt mit dem Studienzentrum.</p> <p>On-treatment Der <i>on-treatment</i> Beobachtungszeitraum entspricht einem Teil des <i>in-trial</i> Beobachtungszeitraums. Für adjudizierte Ereignisse, EKGs und AEs einschließlich Hypoglykämien, umfasst dieser Zeitraum alle Informationen, die gesammelt wurden, während der Patient der Studienmedikation ausgesetzt war, d.h. am oder nach dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich der 5-wöchigen Follow-Up-Phase (Zeitfenster der Visite + 42 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation). Für Wirksamkeitseindpunkte und andere als die oben genannten Sicherheitseindpunkte ist das Ende des <i>on-treatment</i> Beobachtungszeitraums definiert als der erste der folgenden Zeitpunkte: Datum der letzten Dosis + 7 Tage, Ende des <i>in-trial</i> Beobachtungszeitraums,</p> <p>On-treatment ohne Notfallmedikation</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dieser Behandlungszeitraum entspricht für Patienten, die niemals Notfallmedikation erhalten haben, dem <i>on-treatment</i> Beobachtungszeitraum. Für Patienten, die während der Studie Notfallmedikation erhalten haben, beinhaltet dieser Beobachtungszeitraum alle Ereignisse, die am oder nach dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation und nicht nach dem ersten Eintreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ende <i>des on-treatment</i> Beobachtungszeitraums • Beginn der Notfallmedikation <p>Der Beobachtungszeitraum „<i>on-treatment</i> ohne Notfallmedikation“ ist der primäre Beobachtungszeitraum für die Erhebung von Effektivitätseindpunkten.</p> <p>Primärer Endpunkt: Änderung des HbA_{1c} von Baseline bis Woche 30</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mixed-Model Repeated Measure</i> (MMRM) <p>Hierarchisches Testverfahren: Änderung des HbA_{1c} und Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 30</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Überlegenheit von Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo im primären Endpunkt 2. Überlegenheit von Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo im primären Endpunkt 3. Überlegenheit von Semaglutid 1,0 mg vs. Placebo in der Änderung des Körpergewichts 4. Überlegenheit von Semaglutid 0,5 mg vs. Placebo in der Änderung des Körpergewichts <p>Sekundäre Endpunkte Änderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 56</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mixed-Model Repeated Measure</i> (MMRM) <p>Kontinuierliche sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMRM <p>Patientenberichtete Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMRM <p>Responderanalysen für HbA_{1c} und / oder Änderung des Körpergewichts zu Woche 30</p> <ul style="list-style-type: none"> • Logistisches Regressionsmodell <p>Hypoglykämien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Binominales Regressionsmodell (Anzahl Hypoglykämien) • Logistisches Regressionsmodell (binäre Endpunkte) <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistik
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Sensitivitätsanalysen Änderung des HbA_{1c} und Änderung des Körpergewichts bis Woche 30</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANCOVA mit Ersetzen fehlender Werte durch <i>last observation carried forward</i> (LOCF) • MMRM / in-trial

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • MMRM / <i>complete case analysis</i> (Patienten, die die Therapie nicht vorzeitig abgebrochen haben, keine Notfallmedikation erhielten und für die eine gültige HbA_{1c}-Messung bei Visite 16 (Woche 60) vorliegt. • <i>Pattern mixture model approach</i> zur Modellierung eines ITT-Szenarios
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Es wurden insgesamt 397 Patienten randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semaglutid 0,5 mg (n = 132) • Semaglutid 1,0 mg (n = 132) • Placebo (n = 133) <p>b) Insgesamt 396 Patienten erhielten die geplante Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semaglutid 0,5 mg (n = 132) • Semaglutid 1,0 mg (n = 131) • Placebo (n = 133) <p>c) In die Analyse des primären Zielkriteriums (Änderung des HbA_{1c} nach 30 Wochen, FAS-Population) flossen insgesamt 396 Patienten ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semaglutid 0,5 mg (n = 132) • Semaglutid 1,0 mg (n = 131) • Placebo (n = 133)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Insgesamt 15 Patienten sind vorzeitig aus der Studie ausgeschieden (in Zusammenhang mit oder nach dem vorzeitigen Absetzen der Studienmedikation):</p> <p>Semaglutid 0,5 mg (n = 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenentscheidung (n = 2) • Lost to Follow-up (n = 2) <p>Semaglutid 1,0 mg (n = 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenentscheidung (n = 2) • Lost to Follow-up (n = 1) • Fehlende Follow-up Informationen (n = 1) <p>Placebo (n = 7)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenentscheidung (n = 1) • Lost to Follow-up (n = 6) <p>Insgesamt 2 Patienten sind <i>nach</i> Ende der Behandlung vorzeitig aus der Studie ausgeschieden (Lost to Follow-up):</p> <p>Semaglutid 0,5 mg (n = 1)</p> <p>Semaglutid 1,0 mg (n = 1)</p>

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 01. Dezember 2014 Studienende: 21.11.2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend. Die Studie endete wie geplant.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

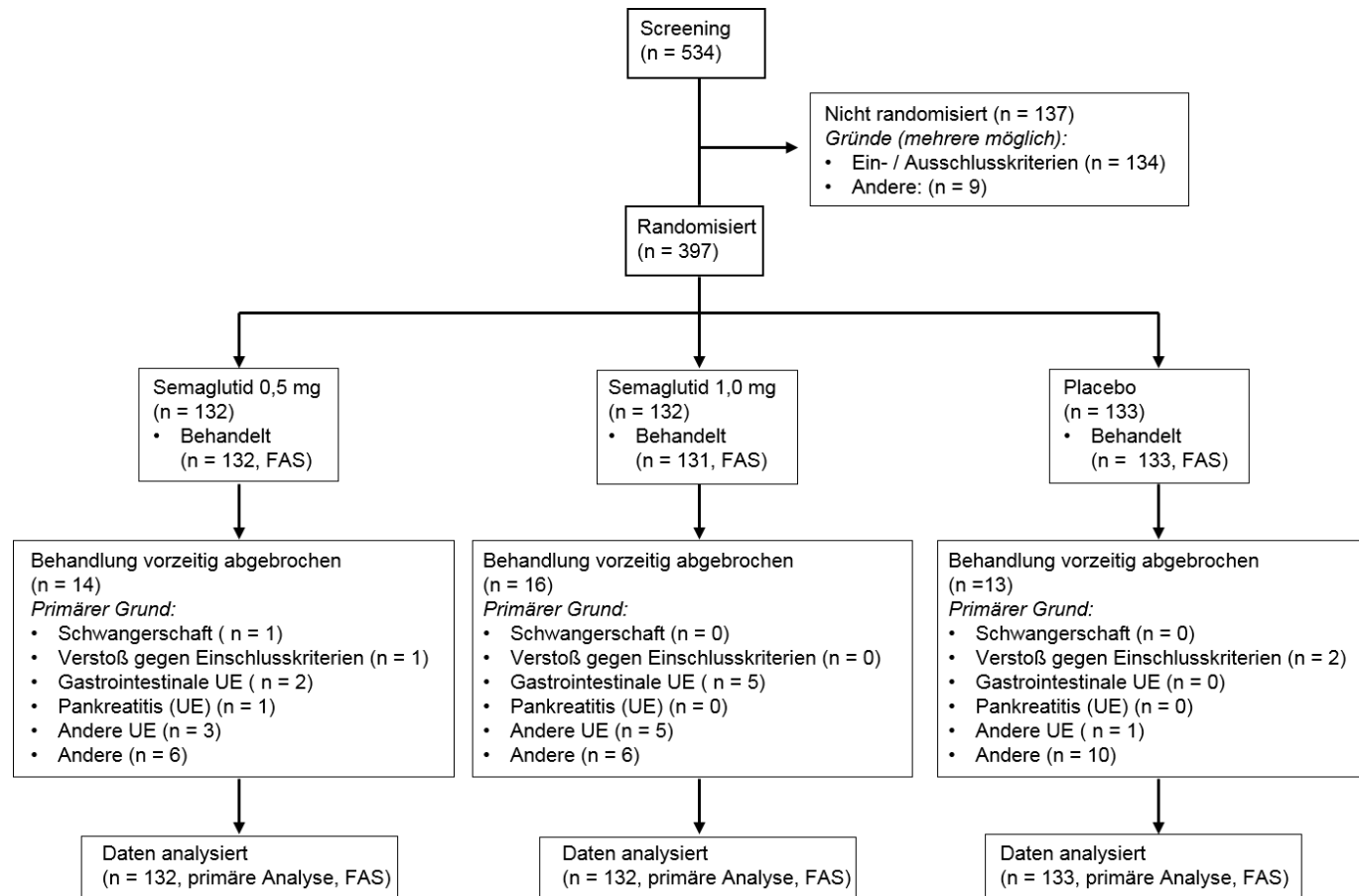


Abbildung 4-3: CONSORT-Flow-Chart zur Studie SUSTAIN 5

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-35 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SUSTAIN 5

Studie: SUSTAIN 5 (NN9535-3627)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht SUSTAIN 5	[24]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Laut Studientitel und Beschreibung der Studie im Studienbericht handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (CSR).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen 1,5 ml Fertigpens zur Verfügung gestellt. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch und entsprechend den Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet. Jeder Patient injizierte 1-mal wöchentlich 0,5 mg oder 1,0 mg Semaglutid oder das entsprechende Volumen Placebo (CSR).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelten Personen waren verblindet. Semaglutid und Placebo wurden in gleichen 1,5 ml Fertigpens zur Verfügung gestellt. Die Semaglutid-Lösung und die Placebo-Lösung waren optisch identisch und entsprechend den Anforderungen eines doppelblinden Vorgehens verpackt und beschriftet.

Die Randomisierungssequenz und die Gruppenzuteilung wurden mittels IV/WRS generiert und waren keiner an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt. Eine Entschlüsselung der Gruppenzuteilung Studie war nur im medizinischen Notfall möglich – ein solcher ist in dieser Studie nicht aufgetreten (CSR).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie SUSTAIN 5 wurde doppelblind durchgeführt. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren verblindet. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Es liegen weder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung, noch sonstige endpunktübergreifende Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Das Verzerrungspotential der hier dargestellten Studie ist somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:*Nicht zutreffend²⁰.***Endpunkt:** _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

²⁰ Aus Sicht des G-BA sollte eine Optimierung der Insulintherapie sowohl durch individuelle Dosisanpassungen als auch einen evtl. notwendigen Wechsel des Insulintyps oder -regimes zu jedem Zeitpunkt der Studie möglich sein [25, 26]. So wurden in vorherigen Verfahren im Anwendungsgebiet T2DM Studien aufgrund fehlender Optimierungsmöglichkeiten der Insulintherapie vom G-BA nicht für die frühe Nutzenbewertung berücksichtigt [26, 27]. Dementsprechend ist SUSTAIN 5 nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet D geeignet.

Aus diesem Grund wird im vorliegenden Dossier von einer ausführlichen Darstellung der Studienergebnisse abgesehen. Damit entfällt auch die Beschreibung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
