

**Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung (DGAF), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V., der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) zu der Dossierbewertung (A18-75, Version 1.0, Stand 30.1.2019) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Nutzenbewertung von Semaglutid in Form einer subkutanen Applikation (s.c.) für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gemäß §35a SGB V.**

Berlin, den 21. Februar 2019

## **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Semaglutid s.c. bei der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes beauftragt. Semaglutid ist ein GLP-1-Rezeptoragonist, der in allen 28 Mitgliedstaaten der EU für die Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu anderen Diabetes-Medikamenten oder in der Monotherapie bei Unverträglichkeit gegenüber Metformin zugelassen ist. In dem Studienprogramm SUSTAIN wurden mehr als 8000 Patienten eingeschlossen und es zeigte sich eine Wirksamkeit in Bezug auf Senkung des Blutzuckers sowie HbA1c, Gewichtsreduktion und einer Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko mit und ohne Nephropathie.

## **„Medizinischer Standard“ in der Behandlung des Typ-2-Diabetes aus nationaler und internationaler Sicht der Diabetes-Gesellschaften**

Die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes ist eine Stufentherapie, die gemäß Leitlinien Patienten-orientiert und Evidenz-basiert umgesetzt werden soll. Die diesbezüglich jährlich aktualisierten Praxisempfehlungen der DDG sowie nun auch die gemeinsamen Empfehlungen der europäischen (EASD) und amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaften, die am 5. Oktober 2018 konsentiert und zeitgleich publiziert

wurden, sind entsprechend in die Empfehlungen des „medizinischen Standards“ der ADA 2019 aufgenommen worden [1] und werden im Folgenden kurz zusammengefasst. Metformin ist weiterhin Therapie der ersten Wahl in der medikamentösen Behandlung. Die bevorzugte Empfehlung für eine zusätzliche Medikation über Metformin hinaus richtet sich nach patientenindividuellen Kriterien und der vorliegenden Evidenz für die jeweiligen Präparate hinsichtlich antihyperglykämischer Wirksamkeit, Hypoglykämierisiko, Beeinflussung des Körpergewichts, individuellem Nebenwirkungsprofil, und vor allem Beeinflussung kardiovaskulärer und renaler Endpunkte. Konkret heißt dies, dass auf diese Weise zeitnah die Ergebnisse neuer kardiovaskulärer Endpunktstudien (CVOT/ Cardiovascular Outcome Trial) in die klinische Praxis translatiert und implementiert werden. Die Patientenpopulationen, die in den CVOTs eingeschlossen wurden, werden bei der Empfehlung zum Einsatz einer spezifischen Substanz reflektiert. Dementsprechend werden bevorzugt die Natrium-Glucose-Transporter (SGLT) 2-Hemmer oder Glukagon-Like Peptide (GLP)-1 Rezeptoragonisten bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD/ Atherosclerotic Cardiovascular Disease) empfohlen. Es wird dann der spezifische Wirkstoff der jeweiligen Substanzklasse gewählt, der in einer CVOT positive bzw. kardioprotektive Ergebnisse aufzeigte und in dem jeweiligen Gesundheitssystem auch zugelassen ist; im Hinblick auf die GLP-1 Rezeptoragonisten gilt dies in Deutschland zur Zeit sowohl für Liraglutid als auch Semaglutid. Liraglutid ist auf Grund dessen bereits bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung bzw. hohem Risiko als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA anerkannt worden.

### **CVOTs zu GLP-1 Rezeptoragonisten**

Zum jetzigen Zeitpunkt stehen Ergebnisse von sieben CVOTs mit GLP-1 Rezeptoragonisten zur Verfügung (ELIXA: Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome, für Lixisenatid; EXSCEL: EXenatide Study of cardiovascular Event Lowering, für Exenatid Depot einmal pro Woche; Harmony Outcome, für Albiglutid; LEADER: Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results, für Liraglutid; PIONEER-6, für Semaglutid oral; REWIND: Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes, für Dulaglutid; SUSTAIN-6: Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term

Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes, für Semaglutide s.c.), von welchen zwei noch nicht endgültig ausgewertet sind (PIONEER-6 und REWIND).

Im Gegensatz zu Lixisenatide in ELIXA und Exenatide wöchentlich in EXSCEL zeigten sich in den Studien mit Albiglutide in Harmony Outcome, Liraglutide in LEADER und Semaglutide s.c. in SUSTAIN-6 positive Ergebnisse für kardiovaskuläre Endpunkte und damit eine kardiovaskuläre Überlegenheit dieser Substanzen. Die teils heterogenen Ergebnisse in dieser Substanzgruppe sind möglicherweise auf Unterschiede im Studiendesign, der Patientenpopulation oder dem Wirkstoff selbst (z.B. Halbwertszeit) zurückzuführen [2,3].

Liraglutid und Semaglutid s.c. sind demnach die in Deutschland auf dem Markt befindlichen GLP-1 Rezeptoragonisten mit nachgewiesenen signifikanten Reduktionen kardiovaskulärer Komplikationen, so dass im Folgenden auf LEADER und SUSTAIN 6 im Vergleich näher eingegangen wird [4,5]. Die Studienpopulationen waren bei wesentlichen Einschlusskriterien vergleichbar, wie z.B. Anteil der Teilnehmer mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung, glomerulärer Filtrationsrate < 60 ml/min bzw. eingeschränkter Nierenfunktion, Verteilung der Geschlechter und Ethnizitäten; dies gilt auch für die HbA1c-Werte und den Anteil der Patienten mit Insulintherapie zu Beginn der Studie. Wichtig ist, dass die Ereignisrate für den primären zusammengesetzten Endpunkt (erster MACE/Major Adverse Cardiovascular Event: kardiovaskulärer Tod und nicht-tödlicher Myokardinfarkt sowie Schlaganfall) bzw. den kardiovaskulären Morbidität in beiden Studien vergleichbar war. Die diesbezüglichen Ereignisraten in den Placebogruppen waren 3,9% pro Jahr in LEADER und 4,4% pro Jahr in SUSTAIN 6. Hingegen waren aber die Studiendauer und Zahl der Studienteilnehmer zwischen beiden Studien deutlich verschieden; bei LEADER war mit 3,8 Jahren das Follow-Up deutlich länger als bei SUSTAIN 6 mit 2,1 Jahren und die teilnehmende Studienpopulation war bei LEADER mit 9340 deutlich größer als mit 3297 bei SUSTAIN 6. Die relative Risikoreduktion für MACE war in beiden Studien signifikant und betrug 13% in LEADER und 26% in SUSTAIN 6. Bei den Einzelkomponenten des MACE gab es Unterschiede, in LEADER war der kardiovaskuläre Tod signifikant um 22% niedriger, wohingegen der nicht-tödliche Myokardinfarkt und Schlaganfall nicht-signifikant um 12%, respektive 11% gesenkt wurde. In SUSTAIN 6 hingegen wurde der Schlaganfall signifikant um 39% gesenkt und der Myokardinfarkt wie in LEADER ebenfalls nicht signifikant um 26%; ein Effekt auf den kardiovaskulären Tod konnte nicht beobachtet werden. Die Heterogenität in

den Einzelkomponenten bei vergleichbaren Ereignisraten der MACE ist sehr wahrscheinlich durch die unterschiedliche Zahl der Studienteilnehmer und die Studiendauer bedingt. Bei einem „first MACE“ als Endpunkt wird dieser durch die „häufigste“ Einzelkomponente in der Studienpopulation getrieben. Entsprechend waren die Ereignisraten für die Einzelkomponenten in den Plazebogruppen unterschiedlich. Die Ereignisrate (%/100 Patientenjahre) für den kardiovaskulären Tod war in LEADER mit 1,6 höher als in SUSTAIN 6 mit 1,35, hingegen war die Rate für den nicht-tödlichen Schlaganfall 1,0 in LEADER, aber 1,31 in SUSTAIN 6. In Bezug auf die Effizienz der Therapie ergibt sich für den „first MACE“ eine absolute Risikoreduktion von 1,9% über 3,8 Jahre mittlerer Studiendauer in LEADER und 2,3% über nur 2,1 Jahre in SUSTAIN 6.

### **Wesentliche Punkte der Nutzenbewertung des IQWiG zu Semaglutid s.c. bei Typ-2-Diabetes**

Das IQWiG sollte eine Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid s.c. bei der Therapie erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die zugelassenen Indikationsgebiete der Monotherapie und der Add-on-Kombinationstherapie zu anderen blutzuckersenkenden Medikamenten vornehmen. Demzufolge ergaben sich vier Fragestellungen mit jeweils unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) des G-BA:

- A. Monotherapie mit der zVT Sulfonylharnstoff
- B. Kombinationstherapie mit der zVT Metformin mit zusätzlich Sulfonylharnstoff oder Empagliflozin oder Liraglutid, Humaninsulin bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Metformin
- C. Kombinationstherapien mit mindestens zwei anderen Diabetesmedikamenten mit der zVT Humaninsulin mit zusätzlich Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid, Humaninsulin bei Unverträglichkeit bestimmter Kombinationspartner
- D. Kombination mit Insulin oder anderen Diabetesmedikamenten mit der zVT Optimierung des Humaninsulinregimens ggf. in Kombination mit Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid.

Die Studienergebnisse von SUSTAIN 6 wurden primär nicht in die Beurteilung für die Fragestellungen einbezogen, da das Studiendesign und potenzielle

Auswertung von Teilpopulationen es nicht möglich machen, die Fragestellungen für die Nutzenbewertung zu analysieren. Auf die Studie als CVOT wurde daher außerhalb der vom G-BA formulierten Fragestellungen separat eingegangen.

Da sowohl vom pharmazeutischem Unternehmer (pU) wie vom IQWiG keine Studie für die jeweiligen Fragestellungen identifiziert wurden, konnte das IQWiG keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in den Fragestellungen A-D für Semaglutid s.c. erkennen und kam daher für alle vier Fragestellungen zu der Schlussfolgerung, dass ein Zusatznutzen damit nicht belegt sei.

Bei der zusätzlichen Beurteilung von SUSTAIN 6 wurde neben den o.a. Punkten in Bezug auf die Fragestellungen A-D darauf eingegangen, dass diese Studie auch allgemein nicht für einen Zusatznutzen auswertbar sei, da die „Standardtherapie“ „völlig unzureichend“ gewesen sei, als wesentliche Argumente dafür wurden folgende Punkte aufgeführt:

1. Zu Studienbeginn sollte die Insulindosis bei Patienten mit einem HbA1c-Wert  $\leq 8,0\%$  in allen Studienarmen um 20% reduziert und während der ersten 12 Wochen nicht erhöht werden. Damit seien die Patienten in den ersten 12 Wochen hinsichtlich des Blutzuckers „systematisch untertherapiert“.
2. Die blutzuckersenkende Behandlung sei „bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten inadäquat“. Eine ausreichende Therapieeskalation wäre „nicht erkennbar“.
3. Ein „hoher Anteil hypertensiver Patientinnen und Patienten, deren systolischer Blutdruck über den Studienverlauf oberhalb des Schwellenwertes von 140 mmHg lag“, ließen vermuten, dass „Anpassungsmöglichkeiten zur Senkung des systolischen Blutdruckes“ nicht ausreichend genutzt worden seien.
4. Damit kommt das IQWiG zu der interessanten, letztlich aber rein spekulativen Schlussfolgerung bzw. hypothetischen Vermutung, dass die kardiovaskulär protektiven Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 „potenziell durch die unzureichende Behandlung im Vergleichsarm bedingt“ seien.

### **Stellungnahme zu den Bewertungen des IQWiG**

Im Folgenden nehmen wir zu den o.a. vier wesentlichen Punkten des IQWiG Stellung:

### *Ad 1) Reduktion der Insulindosis*

Aus klinischer Sicht sei erwähnt, dass eine Reduktion von ca. 20% der Insulindosis bei Kombinationstherapien, die effektiv den Blutzucker senken, eine allgemeine klinische Empfehlung zur Vermeidung von Hypoglykämien ist. Eine Erhöhung der Insulindosis in den ersten 12 Wochen sollte laut Studienprotokoll sinnvollerweise und absolut nachvollziehbar nicht erfolgen, da Semaglutid in 4-wöchigen Abständen hoch-titriert wurde und damit für den 1,0 mg-Arm erst nach 12 Wochen das „Steady State“ erreicht war. Genau in diesem klinisch sinnvollen Sinne (kursiv hervorgehoben siehe unten) sind auch die Empfehlungen im originalen Wortlaut zu verstehen, die daher an dieser Stelle aus dem Studienprotokoll [6] der SUSTAIN 6 Studie zitiert werden:

S 29/97 1.0 22 August 2012: „Subjects treated with insulin and who have HbA1c  $\leq$  8,0% at screening should have the insulin dose reduced by 20% at start of trial drug *to limit the potential risk of hypoglycaemic episodes induced by the combined therapy of insulin with semaglutide...*Increasing the dose of insulin should be avoided during the first 12 weeks after randomisation until steady state concentration of semaglutide is achieved, unless required to control acute hyperglycaemia or to prevent acute diabetic complications.“

Die Empfehlung zu Reduktion der Insulindosis ist demnach der notwendigen Patientensicherheit geschuldet und entspricht vollumfänglich der notwendigen klinischen Praxis. Eine „systematische Untertherapie“, wie vom IQWiG vermutet, ist hier nicht zu erkennen. Im Gegenteil hätte eine Fortführung oder gar Eskalation der Insulintherapie in den ersten 12 Wochen, wie vom IQWiG aus Bewertungsgründen der Studie gefordert, die Patienten einem inadäquaten Hypoglykämierisiko ausgesetzt.

### *Ad 2) unzureichende Eskalation der blutzuckersenkenden Therapie im Plazebo-Arm*

Normalerweise verschlechtert sich auf Grund der Progression der Erkrankung die Einstellung des Blutzuckers bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Verlauf. Diese progressive Verschlechterung der Erkrankung mit Erhöhung des Blutzuckers trotz Therapie ist u.a. eindrucksvoll in der sogenannten ADOPT-Studie gezeigt worden, in der 4360 Patienten mit Typ-2-Diabetes prospektiv über im Mittel von 4 Jahren untersucht worden sind [7]. In CVOTs die primär die kardiovaskuläre Sicherheit der neuen Substanzen untersuchen – und dies gilt für SUSTAIN 6 - soll der „Plazebo-Arm“

in der blutzuckersenkenden Medikation eskaliert werden mit dem Ziel der glykämischen Gleichheit der Studienarme (glycemic equipoise). Meist wird angegeben, man sollte dies nach lokalen oder nationalen Vorgaben umsetzen. Im Falle von SUSTAIN 6 wurde allerdings sogar primär die Empfehlung der ADA angegeben, so dass ein praktikabler Mindeststandard an Empfehlung hier vorliegt. Daher auch hier der originale Wortlaut aus dem Studienprotokoll [6]:

S. 28/97 1.0 22 August 2012: „Non-investigational glucose-lowering medications may be adjusted to maintain glycaemic control, at the discretion of investigator. Non-investigational glucose-lowering medications may also be added (avoiding drugs affecting the incretin pathway such as other GLP-1 receptor agonists, DPP-IV inhibitors or pramlintide) if deemed necessary to attain targets as specified in Standards of Medical Care in Diabetes (Anmerkung der Autoren: das ist die Empfehlung der ADA aus dem Jahr 2012) or local clinical practice. Non-investigational drugs should be prescribed to trial subjects in the usual fashion according to local health plans.“

Damit kann nicht davon ausgegangen werden, dass unzureichende oder inadäquate Therapieziele vorgegeben wurden. Zudem waren die Abstände der Patienten-Visiten per Protokoll sehr engmaschig. 24 Visiten über 2 Jahre entsprechen im Durchschnitt einem Patienten-Kontakt alle 4 Wochen. Wenn dann die Therapie nicht eskaliert wird, entspricht dies aus unserer Sicht der Behandlungsrealität. Genau in Bezug auf die Behandlungsrealität soll aber ja ein Zusatznutzen bewertet werden. Natürlich kann vom IQWiG eingewendet werden, dass man noch intensiver durch Protokoll-Vorgaben die Therapie intensivieren sollte. Dann sollte das IQWiG allerdings diese durchaus potentiell komplexe Empfehlung operationalisieren, denn die Pflicht für die Durchführung kardiovaskulärer Sicherheitsstudien laut FDA besteht bereits seit 2008. Die Empfehlung bzw. Wunsch nach Intensivierung der „Standardtherapie“ ist dennoch nachvollziehbar. Aus Studien-strategischer Perspektive allerdings müsste dies dann ebenso für den Verum-Arm durchgeführt werden. Einseitige Eskalation –wie es das IQWiG nur für die Kontrollgruppe empfiehlt- würde aus einer „Safety“-Studie per Design eine Studie machen, die zwei Therapiestrategien vergleicht und damit nicht mehr den Kriterien einer von der FDA geforderten Safety-Studie entsprechen würde.

Zudem wurde – anders als vom IQWiG dargestellt - die blutzuckersenkende Medikation in der Kontrollgruppe in der Tat eskaliert. Signifikant mehr Patienten der Placebo-Gruppe erhielten im Verlauf der Studie weitere blutzuckersenkende

Medikamente als im Semaglutid-Arm. Mehr als zweimal so häufig wurde in der Placebo-Gruppe eine Insulintherapie initiiert als unter Semaglutid. Konkret wurde Insulin in der Placebogruppe für die 0,5 mg Dosierung von Semaglutid in 24,8% versus 10,3% der Fälle initiiert (siehe Table S7B in [8]) und in den respektiven Gruppen für die 1,0 mg Dosierung von Semaglutid war dies 23,2% versus 8,5%. Außer Insulin wurden blutzuckersenkende Medikamente in den Gruppen für Semaglutid 0,5 mg in 24,2 versus 12,6% begonnen und in den 1,0 mg Gruppen 23,9% versus 12,6%, siehe Table S7B [8]. Dies ist aus klinischer Sicht bei einer Patientenpopulation, die bereits zum Ausgang der Studie in 58% der Fälle mit Insulin behandelt wurden, eine sogar deutliche Eskalation. Entsprechend sank auch das HbA1c über den Verlauf der Studie im Placebo-Arm von SUSTAIN 6 immerhin absolut um 0,4%. In diesem Sinne kann aus klinischer Sicht die Auffassung des IQWiG, dass die Standardtherapie unzureichend eskaliert wurde, nicht geteilt werden.

### *Ad 3) Anteil hypertensiver Patienten als Hinweis für unzureichende blutdrucksenkende Medikation*

Der mittlere systolische Blutdruck betrug in der Gesamt-Population der Studie zum Ausgang im Mittel 135,6 mmHg und der diastolische Blutdruck 77,0 mmHg. Letzterer ist damit definitiv im Zielbereich und der systolische Blutdruck im Mittel in Bezug auf die damaligen Zielwertempfehlungen zum Zeitpunkt des Studienbeginns ebenfalls. Der vermeintlich „hohe“ Anteil von Patienten über 140 mmHg ergibt sich daraus, dass die Standardabweichung  $\pm 17,2$  mmHg für den systolischen Wert war. Diese Standardabweichung reflektiert die relative kleine Zahl der Patienten in der Studie. Zudem wurden bereits fast alle Patienten (98,1%, Table S8A) zu Beginn der Studie antihypertensiv behandelt [8]. In immerhin 21,8% der Patienten wurde die medikamentöse Therapie durch zusätzliche blutdrucksenkende Medikamente eskaliert (siehe Table S8B in [8]). Da die Studie Placebo-kontrolliert und doppelblind durchgeführt wurde, war die Verteilung der Patientengruppen vergleichbar, d.h. die Blutdruckverteilung beschreibt lediglich die Patienten-Populationen kann aber keine Erklärung für einen diskrepanten möglichen Benefit hinsichtlich des primären Outcomes sein. Die mittlere Differenz in der Blutdrucksenkung im Verlauf durch 0,5 mg Semaglutid betrug 1,3 mmHg und durch 1,0 mg Semaglutid 2,6 mmHg.

Um den möglichen Effekt dieser Blutdrucksenkung für die Risikoreduktion des Schlaganfalls abzuschätzen, ist die Betrachtung einer Meta-Analyse großer Blutdrucksenkender Studien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes hilfreich [9]. In die Meta-Analyse wurden 40 Studien eingeschlossen und die relative Risikoreduktion u.a. für den Schlaganfall hinsichtlich einer mittleren systolischen Blutdrucksenkung von 10 mmHg analysiert. In der Gesamtgruppe war das Risiko für Schlaganfall bei einem durch eine Therapie erzielten 10 mmHg niedrigeren systolischen Blutdruck um 27% geringer. Wird die Gruppe mit initial höherem oder niedrigerem Blutdruckwert von 140 mmHg als Vergleich herangezogen, war das Risiko um 26% respektive 31% niedriger. Das um 39% geringere Risiko für Schlaganfall in SUSTAIN 6, kann damit nicht durch eine potenzielle Verzerrung durch die Gruppe von Patienten mit Blutdruck > 140 mmHg bedingt sein. Eine Senkung des systolischen Blutdruckes in SUSTAIN 6 um im Mittel 2,6 mmHg in der 1,0 mg Semaglutid-Gruppe würde sich analog zur Meta-Analyse nur lediglich in eine 5%ige Reduktion des Schlaganfallrisikos auch in der Gruppe von Patienten mit Blutdruckwerten > 140 mmHg übersetzen.

*Ad 4) Hypothese, dass Risikoreduktion in SUSTAIN 6 durch unzureichende Therapie der Plazebogruppe erklärbar ist*

Dies ist aus klinischer Sicht eine gewagte rein spekulative Vermutung. Zum einen sind wir bereits ausführlich auf unsere Einschätzung eingegangen, dass die Plazebo-Gruppe die Behandlungssituation in der Wirklichkeit bzw. Versorgung widerspiegelt, zum anderen, dass die entsprechenden Therapien in der Plazebo-Gruppe in der Tat relevant eskaliert wurden. Die Rationale, dass neue Medikamente keinen Zusatznutzen hätten bzw. wir keine neuen Medikamente bräuchten, wenn alle Parameter ideal eingestellt werden würden, entspricht zwar einem nachvollziehbaren Wunsch, wird aber aus klinisch medizinischer Sicht der Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus nicht gerecht und sollte aus unserer Sicht nicht die Grundlage für eine Nutzen-Beurteilung nach SGB V sein.

Ferner gibt es aus unserer Sicht zur Zeit keine Evidenz, dass eine weitere Absenkung des HbA1c um ca. 0,7-1,0 %, welches die mittlere Differenz zwischen den beiden Verum-Armen und dem Mittelwert der beiden Plazebo-Gruppen in SUSTAIN 6 ist, mit einer signifikanten Senkung des MACE oder Schlaganfall assoziiert sein könnte. Die Differenz im Blutdruck kann dies ebenso nicht erklären, siehe Ausführungen oben. Die

mittleren Differenzen im Körpergewicht von 2,9 kg für Semaglutid 0,5 mg und 4,3 kg für Semaglutid 1,0 mg liefern nach bisheriger Studienlage zum Einfluss von Gewichtsreduktion auf das kardiovaskuläre Risiko ebenso keine ausreichende Erklärung. Damit bleibt für uns völlig offen auf welcher wissenschaftlichen Grundlage das IQWiG zu dieser Beurteilung kommt.

### **Hinweise für mikrovaskuläre Endpunkte**

Grundsätzlich wünschen wir uns eine transparente und verpflichtende Operationalisierung mikrovaskulärer Endpunkte in CVOTs bei Diabetes. Daher ist es aus unserer Sicht zusätzlich erwähnenswert, dass ein positiver Effekt in Bezug auf eine Nephropathie und eine negative Beobachtung, also ein mögliches Schadenspotenzial für die Retinopathie in SUSTAIN 6 gezeigt wurde.

Eine „Verschlechterung der Nephropathie“ wurde als Persistenz einer Makroalbuminurie, Verdopplung der Kreatininkonzentration im Serum und eine Kreatinin-Clearance  $< 45\text{ml/min}$  berechnet nach der MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Formel charakterisiert. Im Verlauf der Studie wurde dieser Endpunkt bei 6,1% in der Placebogruppe und bei nur 3,5% unter Behandlung mit Semaglutid beobachtet, dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Die Retinopathie sollte im Rahmen derzeitiger Studien eigentlich systematisch mit bestkorrigiertem Visus und standardisierten Fundusfotos untersucht werden. Komplikationen einer Retinopathie beinhalteten in SUSTAIN 6 Einblutung in den Glaskörper, diabetesbezogene Neu-Erblindung und die Notwendigkeit für die Behandlung mit intravitreal zu applizierenden Medikamenten oder Photokoagulation. Diese Rate war mit 3,0% in der Semaglutid-Gruppe signifikant höher als mit 1,8% in der Placebo-Gruppe. Diese Beobachtung wurde von Vilsboll ausführlich analysiert bzw. diskutiert und wurde nicht im übrigen SUSTAIN-Studienprogramm beobachtet, sondern ausschließlich nur in SUSTAIN 6 [10]. 66 der 79 Patienten mit Komplikationen einer Retinopathie, d.h. 83,5%, hatten bereits eine vorbestehende Retinopathie. Daher wird die Beobachtung in SUSTAIN 6, auch wenn es keine klare Erklärung gibt, am ehesten auf die rasche deutliche Blutzuckersenkung zurückgeführt. Dieses Phänomen ist in der Diabetologie bei Patienten mit vorbestehender Retinopathie bekannt und wird als „early worsening“ beschrieben. Dafür spricht auch die Beobachtung, dass die

Komplikationen für eine Retinopathie in SUSTAIN 6 sehr früh im Studienverlauf auftraten, d.h. in den ersten 16-24 Wochen (Abb. S5A) [8].

Zudem gibt es innerhalb der Diabetologie allerdings auch die Auffassung, dass in SUSTAIN 6 nicht die Blutzuckersenkung allein der entscheidende Faktor für die Progression der Retinopathie ist, sondern die vorbestehende Retinopathie selbst wesentlich die Progression bestimmt [10]; es scheint, dass die Retinopathie unter Plazebo in gleicher Weise wie unter Semaglutid fortschreitet, wenn sie vorbesteht. Damit handelt es sich nicht eindeutig um ein „euglycemic reentry“ Phänomen, und ist eher dem Retinastatus als der Therapie bzw. Substanz selbst zuzuordnen. Hierfür spricht u.a, auch das Fehlen einer Besserung innerhalb eines Jahres, was bei einem „euglycemic reentry“ Phänomen zu erwarten wäre.

Klinisch wird man ggf. den Patienten mit vorbestehender oder Risikofaktoren für eine Retinopathie, wie z.B. lange Diabetesdauer, lange Hyperglykämie, arterielle Hypertonie und Nephropathie, vor Beginn einer Therapie, eine augenärztliche Untersuchung empfehlen und ggf. die Dosis-Eskalation von Semaglutid von 4-wöchentlich auf 8-12 wöchentlich verzögern. Therapie-Optionen der Retinopathie sind entsprechend zu prüfen. Diese Beobachtung sollte aber aus unserer Sicht nicht dazu herangezogen werden, dass eine Therapie mit Semaglutid den allermeisten Menschen mit Typ-2-Diabetes vorenthalten werden sollte.

## **Zusammenfassende Schlussfolgerungen**

Die formale Beantwortung der Fragestellungen des G-BA zu Semaglutid können sind auf Grund fehlender Studien nicht möglich. Die Bewertung eines Zusatznutzens sollte aber nicht allein von einer akademischen Fragestellung abhängen, sondern vor allem von der Beurteilung der gesamten vorliegenden Evidenz. Aus unserer Sicht spiegeln CVOTs zur Sicherheit von Medikamenten durchaus die Behandlungsrealität wider - dies ist aus unserer oben dargestellten Sicht heraus auch für SUSTAIN 6 der Fall. Damit zeigt SUSTAIN 6, dass die zusätzliche Gabe von Semaglutid entsprechend der zugelassenen Anwendung kardiovaskulär nicht nur sicher ist, sondern den primären kardiovaskulären Endpunkt „first MACE“ signifikant und effektiv senkt.

Die Spekulation des IQWiG, dass der kardioprotektive Effekt von Semaglutid s.c. im Wesentlichen in der unzureichend eingestellten Kontrollgruppe begründet ist, halten wir –wie weiter oben ausgeführt- weder für nachvollziehbar, noch für haltbar. Zudem

gibt es eine kumulierende Evidenz aus veröffentlichten Studien, dass GLP-1 Rezeptoragonisten eine Vielzahl von zellbiologischen Effekten unabhängig von der Wirkung auf den Blutzucker, Blutdruck oder das Körpergewicht haben. Insbesondere werden aber auch direkte kardiale und anti-inflammatorische Wirkungen (z.B. Hemmung des Inflammasoms) auf vaskuläre Mechanismen wie etwa die Entwicklung von Atherosklerose beobachtet [10-13]. Entsprechend konnte kürzlich auch in Mausmodellen beschrieben werden, dass Semaglutid einen direkten protektiven Effekt auf die Entwicklung atherosklerotischer Plaques hat [14].

**Zusammenfassend stellen wir fest, dass Semaglutid aus unserer Sicht einen deutlichen Zusatznutzen in der Therapie Erwachsener mit Typ-2-Diabetes bietet, und dass bei den Nutzenbewertungsverfahren nicht nur der Schutz vor Schaden betrachtet werden sollte, sondern auch berücksichtigt werden muss, dass der aus unserer Sicht belegte kardioprotektive Effekt von Semaglutid den Menschen mit Typ-2-Diabetes in Deutschland nicht vorenthalten werden darf.**

## Literatur:

1. American Diabetes Association. Standards in Medical Care in Diabetes – 2019. Pharmacological Approaches to glycaemic treatment. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl 1): S90-S102.
2. Cefau WT, Kaul S, Gerstein HC et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes: Where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care editors' expert forum. *Diabetes care* 2018; 41: 14-31
3. Home P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia* 2019; 62: 357-69
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med.* 2016; 375: 311-22
5. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med.* 2016; 375: 1834-44
6. Protocol for: Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med.* 2016; 375: 1834-44
7. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43
8. Supplementary Appendix to: Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med.* 2016; 375: 1834-44
9. Emdin CA, Rahimi K, Neal B et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 603-15
10. Vilsboll T, Bain SC, Leiter L et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 889-97
11. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2016; 24: 15-30
12. Nauck MA, Meier JJ, Cavende MA et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017; 136: 849-70
13. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* 2018; 27: 740-56
14. Rakipovski G, Rolin B, Nohr J et al. The GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide reduce atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> and LDLR<sup>-/-</sup> mice by a mechanism that includes inflammatory pathways. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2018; 3: 844-57

**Autoren** (in jeweils alphabetischer Reihenfolge)

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

**Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)**

Prof. Baptist Gallwitz, Tübingen  
Prof. Hans-Peter Hammes, Mannheim  
Prof. Monika Kellerer, Stuttgart  
Prof. Dirk Müller-Wieland, Aachen  
Prof. Michael Roden, Düsseldorf  
Prof. Jochen Seufert, Freiburg

**Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)**

Prof. Ulrich Laufs, Homburg/Saar  
Prof. Nikolaus Marx, Aachen  
Prof. Bernd Nowak, Frankfurt

**Deutsche Gesellschaft für Atheroskleroseforschung (DGAF)**

Prof. Stefan Lorkowski, Jena  
Prof. Andreas Zirlik, Graz

**D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.**

Prof. Winfried März, Mannheim

**Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)**

Prof. Dr. Jürgen Flöge, Aachen

**Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), Retinologischen Gesellschaft (RG) und Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)**

Prof. Bernd Bertram, BVA  
Prof. Daniel Pauleikhoff, RG  
Prof. Thomas Reinhard, DOG  
Prof. Focke Ziemssen, DOG