



**Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Atheroskleroseforschung (DGAF), der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG), des Berufsverbands der Augenärzte (BVA) der Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München und des Bundesverbands der Niedergelassenen Diabetologen (BVND) zur Dossierbewertung (A20-93, Version 1.0, Stand 28.1.2021) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur**

## **Nutzenbewertung von Semaglutid in Form einer subkutanen Applikation sowie in einer oralen Darreichungsform für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2**

**gemäß §35a SGB V.**

Berlin, den 19.02.2021

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG erneut mit der Nutzenbewertung von Semaglutid zur 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. Gründe, die den G-BA veranlasst haben, eine erneute Nutzenbewertung zu initiieren sind neue wissenschaftliche Erkenntnisse vor allem mit Einbezug von Studien zur neuen oralen Darreichungsform sowie der kardiovaskulären Endpunktstudie PIONEER 6 mit oralem Semaglutid. In der Nutzenbewertung der subkutanen Darreichungsform zu Semaglutid kam der G-BA am 02.05.2019 zu dem Beschluss, dass für diese Darreichungsform jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die folgenden Anwendungsgebiete bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren besteht:



- 1) bei Erwachsenen Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
- 2) bei Erwachsenen Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
- 3) bei Erwachsenen Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Im Studienprogramm SUSTAIN, das die subkutane Darreichungsform untersucht hat, 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 kardiovaskulären Risiko mit und ohne Nephropathie. Im Studienprogramm PIONEER wurde die orale Darreichungsform untersucht, hier waren für die Nutzenbewertung jetzt die beiden Studien PIONEER 2 (Vergleich orales Semaglutid mit Empagliflozin jeweils als "add-on" bei Patienten, die mit Metformin eine unzureichende Glykämie aufwiesen, 821 Studienteilnehmer) und PIONEER 6 (analog zur Studie SUSTAIN 6 bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen kardiovaskulären Risiko als Vergleich einer Behandlung mit Semaglutid zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Standardtherapie gegenüber Placebo, 3183 Studienteilnehmer) Grundlage für die neue Nutzenbewertung.

### **"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 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 erstmals am 5. Oktober 2018 konsentiert und zeitgleich publiziert wurden, sind entsprechend in die Empfehlungen des "medizinischen Standards" der ADA und auch der European Society of Cardiology (ESC) aufgenommen worden [1-4] und werden im Folgenden kurz zusammengefasst. Die bevorzugte Empfehlung für eine zusätzliche Medikation des Typ-2-Diabetes bei unzureichender Glykämie



unter Metformin als Monotherapie richtet sich nach patientenindividuellen Kriterien und der vorliegenden Evidenz für die jeweiligen Präparate. Konkret heißt dies, dass auf diese Weise zeitnah Ergebnisse der kardiovaskulären Endpunktstudien (CVOT/ Cardiovascular Outcome Trial)) in die klinische Praxis translatiert und implementiert werden. Die Patientenpopulationen, die in den CVOTs eingeschlossen wurden, werden in der Empfehlung reflektiert. Dementsprechend werden bevorzugt die Natrium-Glucose-Transporter-2-Inhibitoren (SGLT-2i) oder Glukagon-Like Peptide-1 Rezeptoragonisten (GLP-1RA) bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD/ Atherosclerotic Cardiovascular Disease) empfohlen. Es wird dann derjenige spezifische Wirkstoff der jeweiligen Substanzklasse gewählt, der in einer CVOT positive bzw. kardioprotektive Ergebnisse aufzeigt hatte und in dem jeweiligen Gesundheitssystem auch zugelassen ist; im Hinblick auf die GLP-1RA gilt dies in Deutschland zur Zeit sowohl für Liraglutid, Dulaglutid und Semaglutid (für letztere Substanz in der subkutan verabreichbaren Form). Liraglutid ist auf Grund dessen bereits bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung bzw. hohem Risiko als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA anerkannt worden.

### CVOTs der GLP-1 Rezeptoragonisten

Zum jetzigen Zeitpunkt können wir sieben CVOTs mit GLP-1 Rezeptoragonisten betrachten:

- 1) ELIXA: Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome, für Lixisenatid [5]
- 2) EXSCEL: EXenatide Study of cardiovascular Event Lowering, für Exenatid einmal die Woche [6]
- 3) Harmony Outcome, für Albiglutid [7]
- 4) LEADER: Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results, für Liraglutide [8]
- 5) PIONEER 6, für Semaglutid oral [9]
- 6) REWIND: Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes, für Dulaglutid [10]
- 7) SUSTAIN 6: Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes, für Semaglutide s.c. [11].

Im Gegensatz zu ELIXA und EXSCEL waren in den Studien Harmony Outcome, LEADER, REWIND und SUSTAIN 6 kombinierte kardiovaskuläre primäre Endpunkte gegenüber der Standardtherapie signifikant reduziert und somit zeigten diese Studien einen Vorteil (Überlegenheit gegenüber



Standardtherapie) für die entsprechenden GLP-1RA. In PIONEER 6 zeigte sich ein positiver jedoch nicht signifikanter Trend für den primären Endpunkt MACE-3, bei den sekundären Endpunkten zeigte sich in dieser Studie eine signifikante Reduktion sowohl bei der kardiovaskulären Mortalität als auch bei der Gesamtsterblichkeit [9]. Die teils heterogenen Ergebnisse in der Substanzgruppe der GLP-1RA sind am ehesten auf Unterschiede im Studiendesign, der Patientenpopulation oder dem Wirkstoff selbst (z.B. Halbwertszeit oder Affinität zu verschiedenen Körperkompartimenten) zurückzuführen, wobei allerdings hervorzuheben ist, dass positive Ergebnisse für Albiglutid, Dulaglutid, Liraglutid und Semaglutid vorliegen. Diese doch eher konsistenten Beobachtungen für den Therapieansatz der GLP-1RA werden als Klasseneffekt diskutiert [12,13]. Daher stellt sich aktuell nun weniger die Frage nach Gründen der zunächst vermeintlichen Heterogenität als die Frage, warum ELIXA und EXSCEL kein positives Ergebnis hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte hatten. ELIXA untersuchte den einzigen kurz wirksamen GLP-1-Rezeptagonisten in einem CVOT. Das hierfür eingeschlossene Patientenkollektiv wies weit fortgeschrittene kardiovaskuläre Erkrankung auf (Einschlusskriterium war ein in den letzten drei Monaten vor Studieneinschluss stattgehabtes akutes kardiovaskuläres Ereignis). Darüber hinaus wurde in dieser Studie Lixisenatid nur einmal täglich gegeben und es ist davon auszugehen, dass hierdurch kein dauerhaft ausreichender Wirkspiegel der Substanz über den gesamten Tag erreicht wurde [5]. EXSCEL war eine "pragmatische" Studie, bei der viele Patienten während des Studienverlaufs die Studienmedikation nicht kontinuierlich einnahmen. Insgesamt wurde in dieser Studie bei nur 60% der Patienten eine kontinuierliche Exposition gegenüber der Studienmedikation erreicht. Dennoch zeigte sich auch hier zumindest eine nominelle Verringerung des primären Endpunkts und zusätzlich war die Gesamt-Sterblichkeit als sekundärer Endpunkt signifikant geringer [6].

Liraglutid, Dulaglutid und Semaglutid s.c. sind demnach die in Deutschland auf dem Markt befindlichen Substanzen mit nachgewiesenen kardioprotektiven Wirkungen. Im Folgenden wird auf LEADER sowie PIONEER 6 und SUSTAIN 6 im Vergleich näher eingegangen, da bei diesen Studien ähnliche Patientenkollektive mit kardiovaskulären Vorerkrankungen eingeschlossen waren. Die Studie REWIND mit Dulaglutid umfasste ein deutlich heterogeneres Patientenkollektiv mit weniger hohem kardiovaskulärem Risiko [8,10,11]. Dies betrifft vor allem Einschlusskriterien wie z.B. den Anteil der Teilnehmer mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung, glomerulärer Filtrationsrate < 60 ml/min bzw. eingeschränkter Nierenfunktion, Ausgangs- HbA1c-Werte und den Anteil der Patienten mit Insulintherapie zu Beginn der Studien. In den Studien waren die Verteilungen der Geschlechter und Ethnizitäten ebenfalls vergleichbar. 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 Krankheitsgrad in allen drei Studien vergleichbar war. Die Raten des primären Endpunkts in den Plazebogruppen waren 3,9% pro Jahr in LEADER und 4,4% pro Jahr in SUSTAIN 6. Hingegen waren die Dauer und Zahl der Studienteilnehmer zwischen beiden Studien deutlich unterschiedlich; 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 die kardiovaskuläre Todesrate signifikant und um 22% niedriger, wohingegen die Inzidenz des nicht-tödlichen Myokardinfarkts und des Schlaganfalls (nicht-signifikant) um 12% und respektive 11% gesenkt wurden. In SUSTAIN 6 hingegen wurde die Schlaganfallrate signifikant um 39% gesenkt und der Myokardinfarkt (wie in LEADER ebenfalls nicht signifikant) um 26%. Der Endpunkt kardiovaskulärer Tod blieb unbeeinflusst. Die Heterogenität in den Einzelkomponenten bei vergleichbarer Ereignisraten der MACE ist sehr wahrscheinlich durch die unterschiedliche Zahl der Studienteilnehmer und der 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 des nicht-tödlichen Schlaganfalls 1,0 in LEADER, aber 1,31 in SUSTAIN 6. In Bezug auf die Effizienz der Therapie ergibt sich für "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. Daraus errechnet sich eine Number-Needed-To-Treat (NNT) über 4 Jahre von 50 bei LEADER und nur 23 bei SUSTAIN 6. Dies bedeutet klinisch, dass bei Patienten mit im Grunde vergleichbarem Risiko, die Therapiestrategie mit Semaglutid s.c. in SUSTAIN 6 deutlich effektiver als die Therapie mit Liraglutid in LEADER war.

Die PIONEER 6 Studie rekrutierte eine Studienpopulation, die sehr gut vergleichbar und sehr ähnlich der Studienpopulation der SUSTAIN 6 Studie war [14]. Die Studie war für den primären Endpunkt Ereignis-getrieben und hatte daher eine mediane Studiendauer von 15,9 Monaten. Der primäre Endpunkt trat bei 3,8% der Patienten im oralen Semaglutid-Arm auf, im Standardtherapiearm bei 4,8% (HR 0,79, 95% Konfidenzintervall 0,57-1,11). Bei den Einzelkomponenten des zusammengesetzten MACE Endpunkts zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion des



kardiovaskulären Tods (HR 0,49, 95% Konfidenzintervall 0,27-0,92), keine signifikanten Unterschiede für den nichttödlichen Myokardinfarkt (HR 1,18, 95% Konfidenzintervall 0,73-1,19) und den nichttödlichen Schlaganfall (HR 0,74, 95% Konfidenzintervall 0,35-1,57). Für den sekundären Endpunkt Gesamtsterblichkeit zeigte sich ein Vorteil für die Behandlung mit oralem Semaglutid (HR 0,51, 95% Konfidenzintervall 0,31-0,84). Bei den Nebenwirkungen waren gastrointestinale Nebenwirkungen und auch der dadurch bedingte Studienabbruch häufiger unter Semaglutid in der oralen Darreichungsform (6,8%) zu beobachten als unter Standardtherapie (1,6%), allerdings war die Rate der gastrointestinalen Nebenwirkungen weniger stark ausgeprägt im Vergleich zu vielen anderen Studien mit GLP-1RA und die Rate der schweren unerwünschten Ereignisse war in der PIONEER 6 Studie im Standardtherapiearm höher als im Verum-Arm [9].

#### **Wesentliche Punkte der aktuellen Nutzenbewertung des IQWiG zu Semaglutid bei Typ-2-Diabetes**

Das IQWiG sollte eine erneute Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Therapie erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die zugelassenen Indikationsgebiete der Monotherapie und der Add-on-Kombinationstherapie zu anderen blutzuckersenkenden Diabetesmedikamenten für beide Darreichungsformen dieses GLP-1RA vornehmen. Demzufolge ergaben sich analog der vorangegangenen Nutzenbewertung (A18-75) aus dem Jahr 2019 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.



SUSTAIN 6 und PIONEER 6 wurden primär nicht in die Beurteilung der für die Fragestellungen einbezogen, da das Studiendesign und potenzielle Auswertungen von Teilpopulationen es nicht möglich machen, die Fragestellungen für die Nutzenbewertung zu analysieren. Auf die Studien als CVOT wurde daher außerhalb der vom G-BA formulierten Fragestellungen separat eingegangen.

Für die Fragestellung B wurde die Studie PIONEER 2 herangezogen, die bei Patienten, die unzureichend mit Metformin behandelt waren, eine zusätzliche Behandlung mit oralem Semaglutid mit Empagliflozin verglichen wurde [15]. Für den Endpunkt zerebrovaskuläre Endpunkte zeigte diese Studie einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Kombination Metformin plus Semaglutid im Vergleich zu Metformin plus Empagliflozin, den das IQWiG in seiner Nutzenbewertung bei Betrachtung der Studie auch hervorhebt. In der Gesamtbewertung der Fragestellung B kommt das IQWiG jedoch zu der Beurteilung, dass aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen, die mit Semaglutid verbunden sind, sich die positiven Effekte von Semaglutid bezüglich kardiovaskulären Ereignissen und weniger häufigen Genitalinfektionen (als Nebenwirkung der Vergleichstherapie Empagliflozin) relativieren und daher sich insgesamt kein Zusatznutzen ableiten lässt.

Für die Fragestellungen A, C und D kommt das IQWiG aufgrund fehlender entsprechender Studiendaten zur möglichen Nutzenbewertung gegenüber der jeweiligen zVT zu dem Ergebnis, dass kein Zusatznutzen in diesen Fragestellungen belegt ist.

Bei der zusätzlichen Beurteilung von SUSTAIN 6 und PIONEER 6 wurden neben den o.a. Punkten in Bezug auf die Fragestellungen A-D darauf eingegangen, dass diese Studien auch allgemein nicht für einen Zusatznutzen auswertbar seien, da:

- 1) die "Standardtherapie" in ihren Eskalationsmöglichkeiten nicht entsprechend des Prüfplans ausgeschöpft gewesen sei.
- 2) Ein "hoher Anteil hypertensiver Patientinnen und Patienten, deren systolischer Blutdruck über den Studienverlauf oberhalb des Schwellenwertes von 140 mmHg lag" vermuten ließe, dass "Anpassungsmöglichkeiten zur Senkung des systolischen Blutdruckes" nicht ausreichend genutzt worden seien
- 3) Im Standardtherapiearm zur Glykämieoptimierung die vom G-BA als zVT definierten Substanzen Liraglutid und Empagliflozin vergleichsweise selten eingesetzt wurden.

Damit kommt das IQWiG zu der interessanten, letztlich aber rein spekulativen Schlussfolgerung bzw. eher hypothetischen Vermutung, dass die kardiovaskulär protektiven Ergebnisse der Studien

SUSTAIN 6 und PIONEER 6 potenziell durch die unzureichende Behandlung im Vergleichsarm bedingt sind.

Des Weiteren kommt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass die Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 nicht in einer Metaanalyse komplett zusammengefasst werden können, da in den Heterogenitätsanalysen bei entscheidenden Punkten aus Sicht des IQWiG die errechneten Heterogenitäten zu ausgeprägt sind und daher eine Metaanalyse nicht zulassen.

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

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

#### Ad 1) Nicht ausreichend ausgeschöpfte Eskalationsmöglichkeit der blutzuckersenkenden "Standardtherapie" im Vergleichsarm

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. auch sehr 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 [16]. In CVOTs, die primär die Sicherheit der neuen Substanz untersuchen – und dies gilt auch für SUSTAIN 6 und PIONEER 6 - soll im "Plazebo-Arm" die blutzuckersenkende Medikation so eskaliert werden, dass in beiden Studienarmen potenziell eine ähnliche Glykämiekontrolle gegeben ist. Meist wird in den Studienprotokollen angegeben, man sollte dies nach lokalen oder nationalen Vorgaben tun. Im Falle beider Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 wurde allerdings sogar primär die Empfehlung der ADA angegeben, so dass ein praktikabler Mindeststandard an Empfehlung hier jeweils in den Studien implementiert wurde. Dies wurde auch schon in der vergangenen gemeinsamen Stellungnahme der DDG, DGK und DGAF zur IQWiG Nutzenbewertung A18-75 zur subkutanen Formulierung von Semaglutid hervorgehoben.

Damit kann nicht davon ausgegangen werden, dass unzureichende oder inadäquate Therapieziele in den Studienprotokollen vorgegeben wurden. Zudem waren die Abstände der Patienten-Visiten per Protokoll kurz. Wenn die Therapie bei den Studienvisiten nicht ausreichend eskaliert wurde, so entspricht dies aus unserer Sicht exakt der klinischen Behandlungsrealität. Genau in Bezug auf die Behandlungsrealität soll aber ein Zusatznutzen bewertet werden. Natürlich kann vom IQWiG

eingewendet werden, dass man noch intensiver durch Protokoll-Vorgaben die Therapie hätte intensivieren sollen. Dann sollte das IQWiG allerdings diese durchaus potentiell komplexe Empfehlung operationalisieren, denn die Pflicht für kardiovaskuläre Sicherheitsstudien laut FDA besteht seit 2008 und das AMNOG immerhin seit 2011. Das repetitive Argument der inadäquaten Intensivierung der antihyperglykämischen Therapie im jeweiligen Vergleichsarm von CVOTs unterstellt aus unserer Sicht unzulässig eine systematische Protokollverletzung oder gar eine aktive Protokoll-spezifische Bevorzugung der jeweiligen Verumarme in nun einer Vielzahl vom IQWiG bereits bewerteten CVOTs. Die Empfehlung bzw. Wunsch nach Intensivierung der "Standardtherapie" ist dennoch nachvollziehbar. Aus Studien-strategischer Perspektive müsste dies dann ebenso für den Verum-Arm durchgeführt werden, ansonsten wird aus einer "Safety"-Studie per Design eine Studie, welche a priori die Effektivität zweier Therapiestrategien vergleicht und damit nicht mehr den Kriterien einer von der FDA geforderten Sicherheits-Studie entspricht.

Zudem wurde – anders als vom IQWiG dargestellt - die blutzuckersenkende Medikation eskaliert. Signifikant mehr Patienten der Plazebo-Gruppe erhielten im Verlauf der Studien weitere blutzuckersenkende Medikamente als im Semaglutid-Arm. Viel häufiger wurde in der "Standard-Therapie"-Gruppe eine Insulintherapie initiiert als unter Semaglutid. Konkret wurde Insulin in der SUSTAIN 6 Studie in der Plazebogruppe für die 0,5 mg Dosierung von Semaglutid in 24,8% versus 10,3% der Fälle initiiert und in den respektiven Gruppen für die 1,0 mg Dosierung von Semaglutid waren dies 23,2% versus 8,5%. Außer Insulin wurden blutzuckersenkende Medikamente in den Gruppen für Semglutid 0,5 mg in 24,2 versus 12,6% begonnen und in den 1,0 mg Gruppen 23,9% versus 12,6% [11]. Dies ist aus klinischer Sicht bei einer Patientenpopulation, die bereits bei Eintritt in die Studie in 58% der Fälle mit Insulin behandelt wurden, eine deutliche und klinisch relevante Eskalation. Entsprechend sank auch das HbA1c über den Verlauf der Studie im Plazebo-Arm von SUSTAIN 6 immerhin absolut um 0,4%.

Auch in der PIONEER 6 Studie wurde im Standardtherapiearm die antidiabetische Therapie weitaus intensiver eskaliert als im Semaglutid-Arm. Etwa doppelt so viele Patienten im Standardtherapiearm erhielten während der Studie zusätzlich Insulin, Sulfonylharnstoffe, SGLT-2i oder auch Glitazone oder Glukosidaseinhibitoren (s. Tabelle S3 im Supplement der Publikation [9]).

In diesem Sinne kann aus klinischer Sicht die Auffassung des IQWiG, dass die Standardtherapie unzureichend eskaliert wurde, nicht geteilt werden. Die Spekulation des IQWiG, dass der kardioprotektive Effekt von Semaglutid im Wesentlichen an den unzureichend eingestellten

Kontrollgruppen der SUSTAIN 6 und PIONEER 6 Studien liegt, halten wir weder für nachvollziehbar, noch durch Evidenz abgesichert. Der relativ geringe HbA1c-Unterschied zwischen den mit Semaglutid behandelten Gruppen und den Standardtherapiegruppen in den beiden Studien erklärt den Unterschied in den kardiovaskulären Outcomes nicht, zumal die Beobachtungszeit in beiden Studien kürzer als in manch anderen kardiovaskulären Sicherheitsstudien war. Zudem gibt es eine kumulierende Literatur, 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 (z.B. Hemmung des Inflammasoms) Effekte beobachtet, welche die Ausbildung vaskuläre Erkrankungen wie etwa die einer Atherosklerose positiv beeinflussen [17-19]. Entsprechend konnte kürzlich auch in Mausmodellen beschrieben werden, dass Semaglutid einen direkten protektiven Effekt auf die Entwicklung atherosklerotischer Plaques hat [20].

#### Ad 2) Anteil hypertensiver Patienten als Hinweis für unzureichende blutdrucksenkende Medikation

Der mittlere systolische Blutdruck betrug in der Gesamt-Population der Studie SUSTAIN 6 bei Randomisierung zum Ausgang im Mittel 135,6 mmHg und der diastolische Blutdruck 77,0 mmHg. Letzterer ist damit definitiv im Zielbereich, der systolische Blutdruck in Bezug auf die damaligen Zielwertempfehlungen zum Zeitpunkt des Studienbeginns auch. Der vermeintlich "hohe" Anteil von Patienten über 140 mmHg systolisch ergibt sich daraus, dass die Standardabweichung recht hoch war, nämlich +/- 17,2 mmHg für den systolischen Wert. Die hohe 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 [11]. In immerhin 21,8% der Patienten wurde die medikamentöse Therapie durch zusätzliche blutdrucksenkende Medikamente eskaliert (siehe Table S8B in [11]). Da die Studie Plazebo-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 eine Meta-Analyse großer Blutdruck-senkender Studien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes hilfreich [21]. In die Meta-Analyse wurden 40 Studien eingeschlossen und die relative Risikoreduktion u.a. in Bezug auf Schlaganfall durch eine mittlere systolische Blutdrucksenkung von 10 mmHg analysiert. In der Gesamtgruppe war das Risiko für Schlaganfall bei 10 mmHg Therapiebedingt niedrigerem systolischem Blutdruck um 27% geringer. Vergleicht man die Gruppe mit initial höherem oder niedrigerem Blutdruckwert von systolisch 140 mmHg war das Risiko um 26% respektive 31% niedriger. Das um 39% geringere Risiko für Schlaganfall in SUSTAIN 6 und 26% geringere Risiko in PIONEER 6 kann damit nicht durch die potenziell native Verzerrung durch die Gruppe von Patienten mit Blutdruck >140 mmHg bedingt sein. Zudem übersetzt sich eine Senkung des systolischen Blutdruckes in SUSTAIN 6 um im Mittel 2,6 mmHg in der 1,0 mg Semaglutid-Gruppe dann analog zur Meta-Analyse nur in eine 5%ige Reduktion des Schlaganfallrisikos auch in der Gruppe von Patienten mit Blutdruckwerten systolisch >140 mmHg.

### Ad 3) Vergleichsweise seltener Einsatz von Liraglutid und Empagliflozin im Standardtherapiearm der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6

Die Kritik, dass in den Standardtherapie-Armen der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 Liraglutid oder Empagliflozin, die der G-BA als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert hat, nicht ausreichend eingesetzt wurde, berücksichtigt nicht die Tatsache, dass beide Studien zu einem Zeitpunkt entworfen und initiiert wurden, zu dem Empagliflozin als neue Substanz weit weniger als gebräuchliche leitliniengerechte Therapie etabliert war und zudem die Daten des CVOT für Empagliflozin zum Zeitpunkt des Designs der SUSTAIN 6 Studie noch nicht vorlagen. Liraglutid sollte begründeter Weise im Standardtherapiearm der Studien nicht eingesetzt werden, da es um die Untersuchung der GLP-1 vermittelten Effekte des GLP-1RA Semaglutid in den Studien ging und ein Einsatz von GLP-1RA im Standardtherapiearm die GLP-1 vermittelten Effekte im Verum-Arm maskiert hätte. Einen direkten Vergleich zwischen Semaglutid und dem SGLT-2i Empagliflozin liefert zudem die Studie PIONEER 2, die in dieser Nutzenbewertung berücksichtigt ist, und bei der das IQWiG auch die vorteilhaften Unterschiede zugunsten Semaglutid bei Schlaganfällen betrachtet.



### Heterogenität der Metaanalyse der Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6

Beide Studien sind, wie auch das IQWiG anerkennt, hinsichtlich ihres Studiendesigns vergleichbar. Die wesentlichen Unterschiede sind die Studiendauer (Studie PIONEER 6: allein ereignisgesteuert mit einer resultierenden medianen Behandlungsdauer von 62 Wochen, Studie SUSTAIN 6: ereignisgesteuert, aber mindestens 104 Wochen) und die Darreichungsform von Semaglutid (Studie PIONEER 6: oral, Studie SUSTAIN 6: subkutan). Auch die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen in beiden Studien sind weitgehend vergleichbar bis auf die Glykämieparameter (HbA1c-Wert [Studie PIONEER 6: 8,2 %, Studie SUSTAIN 6: 8,7 %] und der Nüchternblutzucker-Wert [Studie PIONEER 6: 156 mg/dl, Studie SUSTAIN 6: 185 mg/dl]). Die vom pU in seinem Dossier vorgelegte Metaanalyse beider Studien wird vom IQWiG aufgrund der Heterogenität vor allem der Glykämieparameter (HbA1c) nicht anerkannt und nicht weiter betrachtet. Dies ist ein formaler methodenbedingter Ausschluß der Betrachtung, der die folgenden wichtigen klinischen Aspekte außer Acht läßt: Metaanalysen können auch bei ausgeprägter Heterogenität betrachtet werden, wenn diese plausibel erklärt werden können. Die beobachtete Heterogenität beider Studien liegt u.a. daran, dass in der PIONEER 6 Studie aufgrund des Titrationsschemas unterschiedliche Dosierungen für orales Semaglutid eingesetzt wurden und nicht alle Patienten die Zieldosis von 14 mg Semaglutid täglich oral über den gleichen Beobachtungszeitraum erhielten. Des Weiteren sind Unterschiede in der Wirkäquivalenz zwischen subkutan verabreichtem- und oral gegebenen Semaglutid in beiden Studien gerade auch vor diesem Hintergrund wahrscheinlich. Fest steht jedoch, dass in beiden Studien getrennt betrachtet die erwähnten Überlegenheit für kardiovaskuläre Endpunkte in den beiden mit Semaglutid behandelten Studienarmen beobachtet wurden – unabhängig von der HbA1c-Senkung durch Semaglutid. In der vom pU vorgelegten Metaanalyse zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit für die Behandlung mit Semaglutid für den primären Endpunkt MACE (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall) und für den nichttödlichen Schlaganfall.

Bewertung des Endpunkts MACE in der Studie PIONEER 6 und damit die Infragestellung der Ergebnisse zum Endpunkt MACE aus der Studie Sustain 6 durch das IQWiG



Das IQWiG hält die Ergebnisse der PIONEER 6 Studie bezüglich des primären Endpunktes MACE für nicht interpretierbar, da die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts keine gleichgerichteten Effekte zeigen und die HR für die Einzelkomponente "nichttödlicher Myokardinfarkt"  $>1,0$  beträgt. Aus unserer Sicht sind die Ergebnisse jedoch interpretierbar, da sie für die beiden anderen Einzelkomponenten des MACE zum Gesamtschätzer konsistent sind. Darüber hinaus sind die Ergebnisse für den primären Endpunkt MACE in beiden Studien, SUSTAIN 6 (HR [95% KI]: 0,73 [0,57; 0,94]) und PIONEER 6 (HR [95% KI]: 0,76 [0,57; 1,11]) sehr ähnlich und gleichgerichtet. Von insgesamt 8 Effektschätzern aus beiden Studien waren 7 gleichgerichtet und zeigten Vorteile für Semaglutid. Der Effektschätzer für die Einzelkomponente "nichttödlicher Myokardinfarkt" in der PIONEER 6 Studie zeigte keine statistische Signifikanz zum Nachteil von Semaglutid. Im Übrigen ist hervorzuheben, dass in beiden Studien ein signifikanter Vorteil bei der Reduktion von nichttödlichen Schlaganfällen beobachtet wurde. Dieser Vorteil zeigte sich auch in der PIONEER 2 Studie, so dass sich insgesamt ein sehr homogenes und eindeutiges Bild zum positiven Effekt von Semaglutid auf die Reduktion nichttödlicher Schlaganfallereignisse ergibt.

#### Vermischung von möglichem Nutzenpotenzial mit möglichem Schadenspotenzial

Hier wird vor allem in der Betrachtung der PIONEER 2 Studie im Rahmen der Nutzenbewertung in wissenschaftlich inadäquater Weise eine Saldierung positiver Outcomes mit substanzspezifischen bekannten Nebenwirkungen vorgenommen. Beispielhaft ist hier in der Bewertung das inadäquat hoch angesetzte Nebenwirkungsspektrum der gastrointestinalen Nebenwirkungen, die bekanntermaßen bei GLP-1RA vor allem zu Therapiebeginn auftreten und die im Verlauf in der Regel abnehmen. Aus unserer Sicht ist es aus medizinisch klinischer Sicht und unter wissenschaftlichen Aspekten nicht *lege artis*, solche transienten Nebenwirkungen ähnlich zu gewichten wie bleibende potenziell tödliche definitive kardiovaskuläre Ereignisse mit Langzeitschäden und –Einschränkungen, wie z.B. Schlaganfallereignisse, die in PIONEER 2 im Empagliflozin-Arm häufiger auftraten. Schlaganfälle sind schwerwiegende Ereignisse mit sehr häufig bleibenden Folgen und Defiziten, die für Patienten und deren Angehörige oft gravierende Folgen haben. Jeder einzelne Schlaganfall muss unbedingt vermieden werden. In vergangenen Stellungnahmen bei früheren Nutzenbewertungsverfahren haben die DDG und andere Fachgesellschaften bereits dieses Vorgehen in der Bewertung kritisiert.



Bezüglich des mikrovaskulären Endpunktes Retinopathie, für den sich isoliert aus den Daten der SUSTAIN 6 Studie Hinweise für ein mögliches Schadenspotenzial gezeigt hatten, wurden in der Studie PIONEER 6 wie auch in den anderen Studien des PIONEER Studienprogramms keine zusätzlichen Befunde, die auf ein mögliches Schadenspotenzial hinweisen, erhoben. Es sei daher bezüglich der Retinopathiedaten auf die vorangegangene Stellungnahme der DDG, DGK, DGAF, DGfN und DOG im Nutzenbewertungsverfahren von Semaglutid (A18-75) hingewiesen.

### Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Semaglutid hat aus unserer Sicht einen eindeutigen Zusatznutzen in der Therapie Erwachsener mit Typ-2-Diabetes. Die jetzt zusätzlich verfügbaren Daten zur oralen Darreichungsform bestätigen frühere Daten zu subkutan verabreichbarem Semaglutid. Aus unserer Sicht haben die für diese Nutzenbewertung vorgelegten Studien PIONEER 2 und PIONEER 6 dies eindeutig gezeigt. Darüber hinaus existieren weitere Daten aus dem gesamten PIONEER Studienprogramm, die über die in diesen Nutzenbewertungsverfahren gestellten Fragestellungen hinaus die günstigen Effekte dieses stark auf Glykämieparameter, Körpergewicht und Blutdruck wirkenden GLP-1RA belegen. Hier ist auch besonders die entsprechende Metaanalyse aller Studien mit Semaglutid aus den SUSTAIN- und PIONEER Studienprogrammen hervorzuheben [22]. In seiner ersten Nutzenbewertung war der G-BA zu dem Beschluss gekommen, dass für Menschen mit Diabetes mellitus Typ-2 und kardiovaskulären Vorerkrankungen Semaglutid in den Fragestellungen B, C und D einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen hat. Es ist aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar, dass in der jetzigen Bewertung diese Einschätzung nicht übernommen wird, obwohl die o.g. zusätzlichen Studiendaten keinerlei gegensätzlichen Anlass geben, den Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Semaglutid in diesen Konstellationen nun abzuerkennen. Dies ist besonders verwunderlich vor dem Hintergrund der positiven Betrachtung der Reduktion der Schlaganfälle in der PIONEER 2 Studie, die das IQWiG isoliert gesehen auch positiv betrachtet. Die aus unserer Sicht belegten kardioprotektiven Effekte von Semaglutid in beiden Darreichungsformen sollten den Menschen mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko in Deutschland nicht vorenthalten werden, und es sollte hier auch die Chance von hoher klinischer Relevanz genutzt werden, einen erstmals oral verfügbaren GLP-1RA als Therapiealternative mit gleichem Potenzial hinsichtlich Effektivität und Sicherheit anbieten zu können.



## Literatur:

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461-2498. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
3. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl 1): S111-S124. <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
4. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein HH, Müller-Wieland D, Nauck MA, Reuter HM, Siegel E. Therapie des Typ-2-Diabetes. *DDG Praxisempfehlung. Diabetologie* 2020;15 (Suppl 1): S65–S92. doi:10.1055/a-1193-3793
5. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373(23): 2247-2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225
6. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Öhman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13): 1228-1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917
7. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind,



- randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 392(10157): 1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee. Liraglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2016; 375: 311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
  9. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsbøll T, Warren ML, Bain SC; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381(9): 841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118
  10. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanan F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10193): 121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
  11. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T, SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
  12. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, Green JB, Buse JB, Inzucchi SE, Leiter LA, Raz I, Rosenstock J, Riddle MC. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2018; 41(1): 14-31. <https://doi.org/10.2337/dci17-0057>
  13. Home P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia* 2019; 62: 357-69. doi: 10.1007/s00125-018-4801-1
  14. Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, Bogdański P, Comlekci A, Consoli A, Deerochanawong C, Dungan K, Faingold MC, Farkouh ME, Franco DR, Gram J, Guja C, Joshi P, Malek R, Merino-Torres JF, Nauck MA, Pedersen SD, Sheu WH, Silver RJ, Tack CJ, Tandon N, Jeppesen OK, Strange M, Thomsen M, Husain M. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with



- type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(3): 499-508. doi: 10.1111/dom.13553
15. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, Lingvay I, Søndergaard AL, Treppendahl MB, Montanya E, PIONEER 2 Investigators. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care* 2019; 42(12): 2272-2281. doi: 10.2337/dc19-0883
  16. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G, ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2427-2443. doi: 10.1056/NEJMoa066224
  17. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R, Helmark IC, Wijayasinghe N, Larsen M. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(4): 889-897. doi: 10.1111/dom.13172
  18. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2016; 24: 15-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.009>
  19. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation* 2017; 136(9): 849-870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136
  20. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* 2018; 27: 740-56. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001
  21. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis
  22. Husain M, Bain SC, Holst AG, Mark T, Rasmussen S, Lingvay I. Effects of semaglutide on risk of cardiovascular events across a continuum of cardiovascular risk: combined post hoc analysis of the SUSTAIN and PIONEER trials. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1): 156. doi: 10.1186/s12933-020-01106-4



**Autoren** (in jeweils alphabetischer Reihenfolge)

**Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)**

Prof. Baptist Gallwitz, Tübingen  
Prof. Monika Kellerer, Stuttgart  
Prof. Dirk Müller-Wieland, Aachen  
Prof. Michael Nauck, Bochum  
Prof. Jochen Seufert, Freiburg

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

Prof. Nikolaus Marx, Aachen  
Prof. Michael Lehrke, Aachen

**Deutsche Gesellschaft für Atheroskleroseforschung (DGAF)**

Prof. Andreas Zirlik, Graz

**Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft**

**Berufsverband der Augenärzte**  
**Retinologische Gesellschaft**  
Prof. Focke Ziemssen, Tübingen

**Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München**

Prof. Michael Hummel, Rosenheim  
Prof. Oliver Schnell, München

**Bundesverband der Niedergelassenen Diabetologen (BVND)**

Dr. Gerhard Klausmann, Aschaffenburg  
Dr. Hans-Martin Reuter, Jena  
Dr. Nikolaus Scheper, Marl