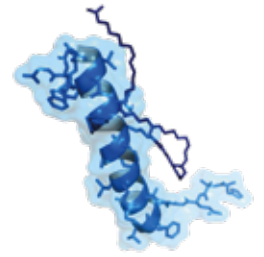


SUSTAIN 6 – kardiovaskuläre Endpunktstudie zu Ozempic® (Semaglutid 1x pro Woche)



SUSTAIN 6 untersuchte die Nichtunterlegenheit von Semaglutid 1x pro Woche (Ozempic®¹) im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit bei 3.297 Patienten mit Typ 2 Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko.²

Semaglutid überzeugte mit einer **Senkung des Risikos für schwere kardiovaskuläre Ereignisse um 26%^a** bei Zugabe zur Standardtherapie^b versus Placebo bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko.² Dies führte zur **Anerkennung eines Zusatznutzens durch den G-BA.^{3,c}** Unter Semaglutid konnte zudem eine signifikante Gewichtsabnahme über 2 Jahre im Vergleich zu Placebo gezeigt werden.²

Studiendesign²

- Studiendauer: 2 Jahre
- Doppelblind, Placebo-kontrolliert
- Randomisierung 1:1:1:1
- Semaglutid (1,0 mg oder 0,5 mg) bzw. Placebo (1,0 mg oder 0,5 mg) zusätzlich zu einer Standardtherapie^b

Patientencharakteristika²:

- **Mittlere Diabetesdauer:** 13,9 ± 8,1 Jahre
- **Mittlerer HbA_{1c}-Wert:** 8,7% ± 1,5

Hohes kardiovaskuläres Risiko:

- Patienten ≥ 50 Jahren mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung^d
- Patienten ≥ 60 Jahren mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor^e

Primärer Endpunkt²:

- Zeit bis zum Auftreten eines 3-Punkt MACE zusammengesetzt aus: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall und nicht-tödlicher Herzinfarkt.

Sekundäre Endpunkte²:

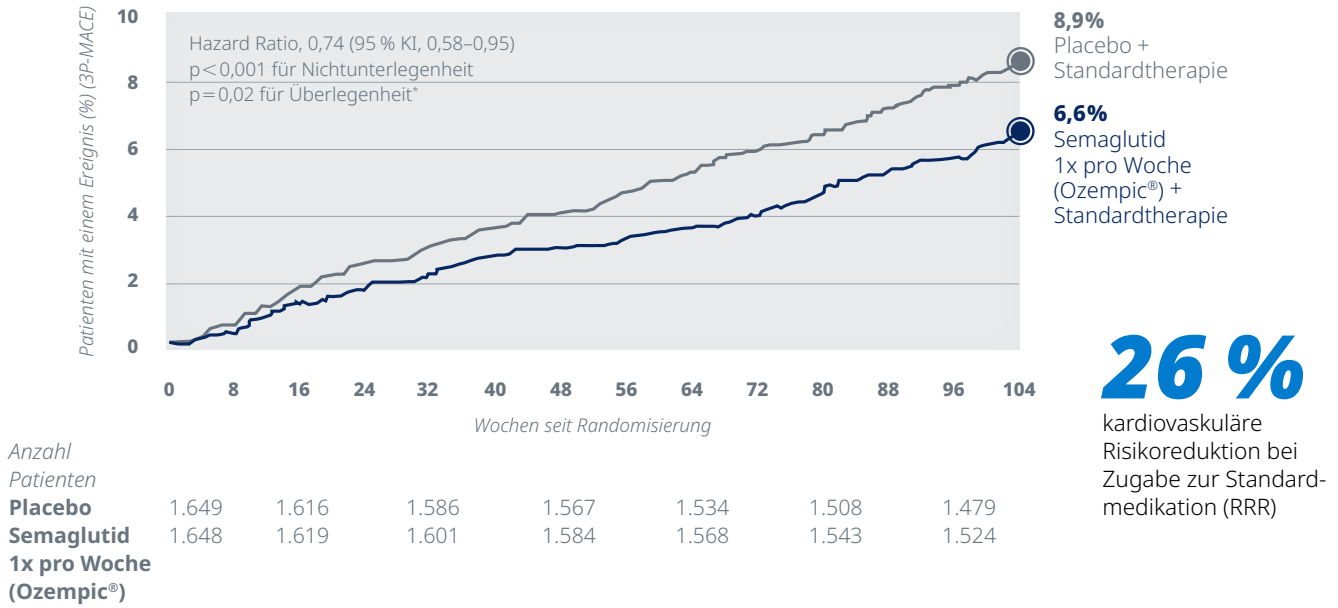
- Zeit bis zum ersten Auftreten der einzelnen Komponenten des primären Endpunkts, Revaskularisation, instabile Angina mit Hospitalisierung, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder Tod jeglicher Ursache.

Ergebnisse

Semaglutid senkte das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse²

- Semaglutid **reduzierte das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)** bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko während der 2-jährigen Beobachtungszeit **um 26%^a** (HR: 0,74 (95 %-KI: 0,58–0,95), $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit, $p = 0,02$ für Überlegenheit).² Das Auftreten von nicht-tödlichen Schlaganfällen wurde im Studienverlauf um 39 % ($p = 0,04$) reduziert. Daher wurde für Ozempic® als bisher einzigem GLP-1 Rezeptoragonisten ein **kardiovaskulärer Zusatznutzen durch den G-BA** anerkannt.^{2,3,c}

Abbildung 1: Zeit bis zum ersten bestätigten Auftreten eines schweren kardiovaskulären Ereignisses (3P-MACE)²



Grafik von Novo Nordisk nach Daten von Marso SP et al 2016.²

* Die Testung der Überlegenheit war nicht präspezifiziert, und das Studiendesign war nicht darauf ausgerichtet, eine statistische Überlegenheit zu zeigen.

3P-MACE = 3-Point Major Adverse Cardiovascular Events / schwere kardiovaskuläre Ereignisse, hier erstes Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall

RRR, relative Risikoreduktion

Komponenten des kombinierten primären Endpunkts (3P-MACE)²

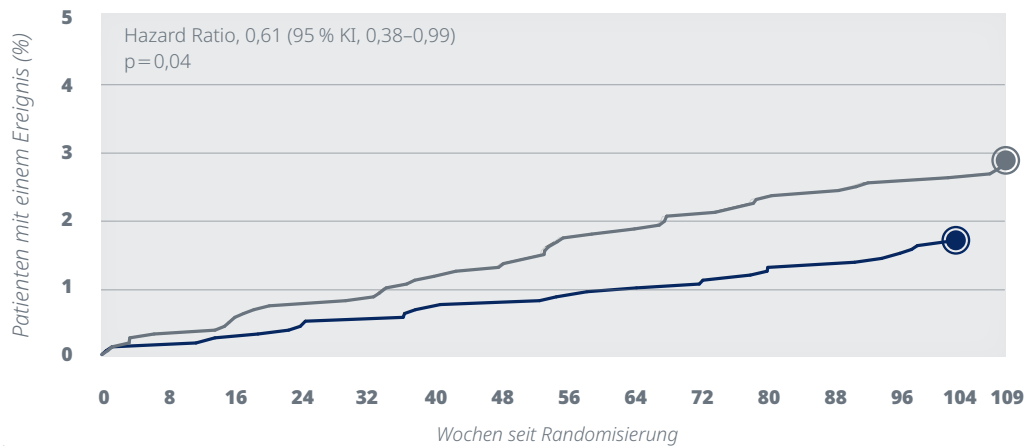
♥ **Nicht-tödlicher Schlaganfall:**
 Reduktion um 39%
 (p = 0,04)

♥ **Nicht-tödlicher Myokardinfarkt:**
 Reduktion um 26%
 (p = 0,12)

♥ **Kardiovaskulärer Tod:**
 Kein Unterschied vs. Placebo
 (p = 0,92)

Verhinderung von einem kardiovaskulären Ereignis bei jedem 45. Patienten innerhalb von 2 Jahren.²

Abbildung 2: Zeit bis zum ersten bestätigten Auftreten eines nicht-tödlichen Schlaganfalls²



2,7%
Placebo +
Standardtherapie
1,6%
Semaglutid
1x pro Woche
(Ozempic®) +
Standardtherapie

39 %

kardiovaskuläre
Risikoreduktion bei
Zugabe zur Standard-
medikation (RRR)

Anzahl
Patienten

	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	104	109
Placebo	1.649	1.629	1.611	1.597	1.571	1.548	1.528								
Semaglutid 1x pro Woche (Ozempic®)	1.648	1.630	1.619	1.606	1.593	1.572	1.558								

Grafik von Novo Nordisk nach Daten von Marso SP et al 2016.²
RRR, relative Risikoreduktion

Signifikante Gewichtsabnahme über 2 Jahre²

- Bis Woche 104 sank das mittlere Körpergewicht bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und hohem kardiovaskulären Risiko unter Semaglutid von 92,1 kg zu Studienbeginn auf 88,5 kg (Dosis von 0,5 mg) bzw. 87,2 kg (Dosis von 1,0 mg).²
- In der Placebo-Gruppe sank das Gewicht bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und hohem kardiovaskulären Risiko bei einer Gabe von 0,5 mg bzw. 1,0 mg Placebo auf 91,4 kg bzw. 91,6 kg.²
- Somit sank das mittlere Körpergewicht in der Semaglutid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe um 2,9 kg bzw. 4,3 kg mehr (jeweils $p < 0,001$).²

Stärkere HbA_{1c}-Senkung im Vergleich zu Placebo²

- Im Vergleich zum Ausgangswert (HbA_{1c} von 8,7%) erreichten Patienten mit Typ 2 Diabetes und hohem kardiovaskulären Risiko in Woche 104 unter Semaglutid 0,5 mg bzw. 1,0 mg eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes von 1,1 % (HbA_{1c} 7,6%) bzw. 1,4 % (HbA_{1c} 7,3%) während sich der HbA_{1c}-Wert in der Placebo-Gruppe in beiden Dosisgruppen um 0,4 % reduzierte (HbA_{1c} 8,3%).
- Somit war der mittlere HbA_{1c}-Wert in der Gruppe mit Semaglutid 0,5 mg im Vergleich zur Placebo-Gruppe um 0,7 % niedriger während er in der Gruppe mit Semaglutid 1,0 mg um 1 % reduziert war (jeweils $p < 0,001$).

1. Fachinformation Ozempic®, aktueller Stand.
2. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375(19):1834–1844
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Semaglutid https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5724/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_TrG.pdf (abgerufen am 17. November 2020)
- a. **Einzelheiten zur Studie:** SUSTAIN 6 war eine 104-wöchige, multizentrische, internationale, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die bei 3.297 Menschen mit Typ 2 Diabetes und einem hohen kardiovaskulären Risiko die Auswirkung von Semaglutid im Vergleich zu Placebo, beides als Ergänzung zu einer Standardtherapie (bestehend aus Lebensstiländerung, blutzuckersenkend und kardiovaskulär wirkenden Substanzen), auf den primären kombinierten Endpunkt untersuchte. Der primäre kombinierte Endpunkt war die Zeit der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE): kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall. Die Studie war als Nichtunterlegenheitsstudie, nicht als Überlegenheitsstudie gepowert, somit war die Überlegenheitsprüfung nicht präspezifiziert.
- b. Die Standardtherapie beinhaltete eine Therapie mit oralen Antidiabetika (OAD), Insulin, Antihypertensiva, Diuretika und Lipidsenkern. Patienten waren für die Studie zugelassen, wenn sie nicht mit einem antihyperglykämischen Medikament oder mit nicht mehr als zwei OADs, mit oder ohne Basalinsulin oder Mischinsulin behandelt wurden. Patienten, die 30 Tage vor dem Screening mit einem DPP-4 Inhibitor oder 90 Tage vor dem Screening mit einem GLP-1 Rezeptoragonisten oder einem Insulin außer Mischinsulin oder Basalinsulin behandelt wurden, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.
- c. Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (in Kombination mit Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulationen und/oder Lipidsenker) ≥ 50 Jahre mit mind. 1 kardiovaskulärer Erkrankung oder ≥ 60 Jahre mit mind. 1 Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (siehe SUSTAIN 6: Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375: 1834–1844), wenn unzureichende Behandlung mit **b2**) einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT): Metformin + Sulfonylharnstoff oder + Empagliflozin oder + Liraglutid oder Humaninsulin alleine bei Metformin-Unverträglichkeit/Kontraindikation; **c2**) mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), (zVT): Humaninsulin + Metformin oder + Empagliflozin oder + Liraglutid oder Humaninsulin alleine (bei Unverträglichkeit/Kontraindikation/nicht ausreichender Wirksamkeit von Kombinationspartnern); **d2**) Insulin-Behandlung (mit oder ohne anderem blutzuckersenkenden Arzneimittel), (zVT): Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder + Empagliflozin oder + Liraglutid)³
- d. Persistierende Mikroalbuminurie oder Proteinurie, Bluthochdruck, linksventrikuläre Hypertrophie oder linksventrikuläre systolische/diastolische Dysfunktion.
- e. Vorausgegangene kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere vaskuläre Erkrankung, chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II–III) oder chronische Niereninsuffizienz (CKD Stadium 3 oder schlechter).

G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss; GLP-1 Rezeptoragonist, glucagon-like peptide-1 Rezeptoragonist; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; MACE, Major Adverse Cardiovascular Events, schwere kardiovaskuläre Ereignisse

Ozempic® 0,25 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Ozempic® 0,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Ozempic® 1 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. *Wirkstoff:* Semaglutid. **Zusammensetzung:** *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* 0,25/0,5/1 mg Semaglutid. Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae* Zellen. *Sonstige Bestandteile:* Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität. Als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist. Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 der Fachinformation. **Art der Anwendung:** Zur subkutanen Injektion in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm. Ozempic® darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden. Einmal wöchentlich zu einem beliebigen Zeitpunkt zu oder unabhängig von den Mahlzeiten. Tag der wöchentlichen Anwendung kann bei Bedarf gewechselt werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Semaglutid oder einen der sonstigen Bestandteile. Nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit anwenden. **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Nicht mit aufgeschraubter Nadel aufbewahren. Darf nur von einer Person verwendet werden. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Übelkeit, Durchfall. Häufig: Erbrechen, Hypoglykämie, Verdauungsstörung, Magenschleimhautentzündung („Gastritis“), Sodbrennen („gastroösophageale Refluxkrankheit“ (GERD)), Magenschmerzen, aufgeblähter Bauch, Verstopfung, Aufstoßen, Gallensteine, Schwindel, Müdigkeit, Gewichtsverlust, geringerer Appetit, Blähungen (Flatulenz), Erhöhung von Pankreasenzymen (wie Lipase und Amylase). Gelegentlich: Überempfindlichkeit, Änderungen des Geschmacksempfindens, schneller Puls, Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Ausschlag, Hautreizung). Schwerwiegend: Komplikationen bei diabetischer Retinopathie (häufig), akute Pankreatitis (gelegentlich), anaphylaktische Reaktionen (selten). **Verschreibungspflichtig. Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsværd, Dänemark.** Stand: September 2020

Ozempic® ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk A/S, Dänemark.

