

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dulaglutid (Trulicity®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 B

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.01.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	19
4.2.1 Fragestellung.....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	20
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	24
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	25
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	26
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	26
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	27
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika der Studienpopulationen.....	28
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der betrachteten Endpunkte.....	28
4.2.5.2.2.1 Mortalität.....	28
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	29
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	30
4.2.5.2.2.4 Nebenwirkungen.....	33
4.2.5.2.3 Statistische Methoden.....	37
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	40
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	45
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	45
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	53
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	56
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	59

4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	69
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	69
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	70
4.3.1.3.1.1	Gesamtmortalität – RCT.....	70
4.3.1.3.1.2	HbA _{1c} -Wert – RCT.....	74
4.3.1.3.1.3	Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – RCT	77
4.3.1.3.1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels APPADL / IW-ADL – RCT	81
4.3.1.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels IW-SP – RCT	85
4.3.1.3.1.6	Hypoglykämien - RCT	89
4.3.1.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	94
4.3.1.3.1.8	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT	96
4.3.1.3.1.9	Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT.....	98
4.3.1.3.1.10	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT	100
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	105
4.3.1.3.2.1	Ergebnisse für p-Werte der Interaktionstests aus der Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population)	106
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einer potentiellen Effektmodifikation aus der Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population).....	108
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	109
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	110
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	110
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	111
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	111
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	111
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	112
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	114
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	114
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	114
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	115
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	115
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	115
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	117
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	117
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	117
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	118
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	118
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	118
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	119
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	119
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	119
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	119

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	120
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	123
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	124
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	124
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	124
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	124
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	125
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	126
4.7	Referenzliste.....	126
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		130
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		133
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		136
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		141
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		162
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		173
Anhang 4-G : Ergänzende Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population)		198
Anhang 4-G.1	: Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class	199
Anhang 4-G.2	: Unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term	200
Anhang 4-G.3	: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class	201
Anhang 4-G.4	: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term.....	202
Anhang 4-G.5	: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class	203
Anhang 4-G.6	: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach Preferred Term	204

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	14
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population).....	16
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	20
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population).....	62
Tabelle 4-11: Manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population).....	65
Tabelle 4-12: Metformin-Dosis und zugehörige Veränderungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population)	67
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-15: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“	71
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-17: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	73
Tabelle 4-18: Operationalisierung von „HbA _{1c} -Wert“.....	74
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „HbA _{1c} -Wert“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-20: Ergebnisse für „HbA _{1c} -Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	75

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“	77
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	78
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ (ohne Imputation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	79
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels APPADL / IW-ADL“	81
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels APPADL / IW-ADL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels APPADL / IW-ADL“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	82
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels APPADL / IW-ADL“ (ohne Imputation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	83
Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels IW-SP“	85
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels IW-SP“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels IW-SP“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	86
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels IW-SP“ (ohne Imputation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	87
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“	89
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	90
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (≤70 mg/dL) Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	91
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Schwere Hypoglykämien“	92
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwere Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	93
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	94

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	95
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“	96
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	97
Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“	98
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	99
Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“	100
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Akute Pankreatitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	103
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „C-Zell-Hyperplasie und C-Zell Neoplasien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	103
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	104
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	104
Tabelle 4-55: Ergebnisse für p-Werte der Interaktionstests aus der Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population)	106
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (ECVD-Population).....	108
Tabelle 4-57: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population).....	109
Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	111
Tabelle 4-59: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	112
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	112
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	113
Tabelle 4-62: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	113

Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	115
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	116
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	116
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	118
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population).....	121
Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	124
Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6).....	162
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6).....	174

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Abbildung 4-2: Zeitverlauf für „HbA _{1c} -Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	76
Abbildung 4-3: Zeitverlauf für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ (ohne Imputation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)	79
Abbildung 4-4: Zeitverlauf für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels APPADL / IW-ADL“ (ohne Imputation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population).....	84
Abbildung 4-5: Zeitverlauf für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels IW-SP“ (ohne Imputation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population).....	87
Abbildung 4-6: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6). 171	
Abbildung 4-7: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population).....	172

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Konversionsenzym (Angiotensin Converting Enzyme)
ADA	American Diabetes Association
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
APPADL	Ability to Perform Physical Activities of Daily Living
ARR	Absolute Risikoreduktion
AWARD	Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes
BMI	Body Mass Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COX-2	Cyclooxygenase-2
CT	Computertomographie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dL	Deziliter
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
ECVD	Established Cardio Vascular Disease
ED	Einzel dosis
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trails Register
FPG	Nüchternplasmaglukose (Fasting Plasma Glucose)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GI	Gastrointestinaltrakt
GLP-1	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)
HbA _{1c}	Glykosyliertes Hämoglobin
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HOMA2-%B	Homeostasis Model Assessment 2 of steady-state β -cell function

Abkürzung	Bedeutung
HTA	Health Technology Assessment
IC	Einverständniserklärung (Informed Consent)
ICD	Informed Consent Document
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IW-ADL	Impact of Weight on Activities of Daily Living
IW-SP	Impact of Weight on Self-Perception
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LV30	Safety follow-up visit 30 days after the last study visit
µg	Mikrogramm
m ²	Quadratmeter
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MET	Metformin
mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter
MMRM	Mixed-Model Repeated Measure
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
n. e.	Nicht evaluierbar
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orale(s) Antidiabetika (Antidiabetikum)
OECD	Organisation for Economic Co-Operation and Development
OR	Odds Ratio

Abkürzung	Bedeutung
pg	Picogramm
PP	Per Protocol
q. d.	1x täglich (quaque die)
q. wk.	1x wöchentlich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
REML	Restricted Maximum Likelihood
REWIND	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes
RR	Relatives Risiko
s.c.	subkutan (subcutaneous)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT 2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)
SMBG	Self-Monitored Blood Glucose
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
tgl.	Täglich
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
V	Visite
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
Wo.	Woche(n)
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

Das Ziel der Nutzenbewertung in diesem Anwendungsgebiet ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Dulaglutid in der Zweifachkombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (*Intervention*) bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (*Patientenpopulation*), basierend auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien (RCT) (*Studientypen*), im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder* Metformin + Empagliflozin *oder* Metformin + Liraglutid¹ *oder* Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist (*Vergleichstherapie*) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

Datenquellen

Es wurde eine systematische Informationsbeschaffung durchgeführt, um RCT zu identifizieren, die den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen (siehe unten). Die Selektion der identifizierten Treffer wurde von zwei unabhängig voneinander agierenden Reviewern vorgenommen.

Im Zuge der systematischen Informationsbeschaffung wurden die bibliographischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und die Cochrane-Datenbank strukturiert und ggf. mit validierten Filtern durchsucht. Zudem wurde in den klinischen Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), PharmNet.Bund und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der World Health Organization (WHO) nach relevanten Studien recherchiert. Weiterhin wurden alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), und alle Studien, für die Lilly Sponsor ist oder war oder bei denen er auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, berücksichtigt. Einschränkungen bezüglich Publikationszeitraum und Sprache wurden bei den Recherchen nicht vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden die in Tabelle 4-1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung berücksichtigt:

¹ Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes In Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1: Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	A1: Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2: Dulaglutid gemäß Fachinformation in der Zweifachkombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel	A2: Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) <i>oder</i> Metformin + Empagliflozin <i>oder</i> Metformin + Liraglutid ² <i>oder</i> Humaninsulin ^a , wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist	A3: Andere Vergleichstherapie als E3
Endpunkte	E4: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen	A4: Keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen
Studientypen	E5: Randomisierte kontrollierte Studie	A5: Andere Studientypen als E5
Studiendauer	E6: Mindestens 24 Wochen	A6: Weniger als 24 Wochen
Publikationstyp	E7: Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A7: (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registerbeitrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen
Neue Evidenz	E8: Studie wurde noch nicht im Zuge der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA bewertet	A8: Studie wurde bereits im Zuge der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA bewertet
<p>a: Es wird ebenfalls Evidenz aus Studien mit Insulinanaloga berücksichtigt, da laut G-BA „für [...] Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung [...] eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden [kann]“ [1].</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

² Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes In Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

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

Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde auf die in der Dossievorlage beschriebene Methodik abgestellt.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der durch das Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement vorgegebenen Standards (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart) auf Basis der Studienprotokolle, statistischen Analysepläne und Studienberichte sowie zugehörigen Amendments.

Die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien wurden anhand der im Studienbericht aufgeführten Merkmale (Alter bzw. Altersklasse; Geschlecht; Ethnie; Abstammung; Land; Körpergewicht; Body Mass Index [BMI] bzw. -kategorie; glykosyliertes Hämoglobin [HbA_{1c}]-Wert bzw. -kategorie; Diabetesdauer bzw. -kategorie; Alkohol- und Tabakkonsum; Begleitmedikation; Manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren) beschrieben. Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der in diesem Anwendungsgebiet betrachteten Endpunkte wurde berichtet bzw. dargelegt. Die statistische Auswertung der eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte, erfolgte analog zu den im Studienbericht prädefinierten Modellen. Lagen im Studienbericht keine präspezifizierten statistischen Modelle vor, wurden die Analysen unadjustiert durchgeführt. Dies war der Fall für alle dichotomen Sicherheits-Endpunkte, für diese wurde das (jeweils unadjustierte) Relative Risiko (RR), (Peto-) Odds Ratio (OR) (jeweils Dulaglutid gegenüber Vergleichstherapie) und die absolute Risikoreduktion (Dulaglutid minus Vergleichstherapie bezogen auf die Anteile der Patienten mit Ereignis) inkl. jeweiliger 95%-Konfidenzintervalle und Signifikanztests dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Durch die systematische Informationsbeschaffung konnte die Studie Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes (AWARD)-6 als einzige Studie identifiziert werden, die den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprach.

Studie AWARD-6 ist eine multizentrische, (1:1) randomisierte, offene, parallele, kontrollierte, 26-wöchige Phase-III-Studie an insgesamt 599 Patienten. Die Studie diente der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich im Vergleich zu Liraglutid 1,8 mg einmal täglich. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM, die trotz Metformintherapie (≥ 1.500 Milligramm (mg)/Tag und stabile Dosis über 3 Monate) zusammen mit Diät und körperlicher Aktivitäten eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Alle Patienten erhielten begleitend mind. 1.500 mg Metformin täglich.

Die im Vergleichsarm der Studie AWARD-6 eingesetzte Therapie (Liraglutid + Metformin) entspricht der durch den G-BA festgelegten zVT für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [2]. Die Studienpopulation der Studie AWARD-6 bestand aber nicht ausschließlich aus Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, sondern auch aus Patienten ohne

eine solche Erkrankung. Dementsprechend war eine Neuauswertung der Studie AWARD-6 für die vorliegende Nutzenbewertung nötig. Bei dieser Neuauswertung wurde eine Subpopulation gebildet, die der Definition von manifester kardiovaskulärer Erkrankung entspricht (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Die so gebildete Subpopulation wird nachfolgend als „ECVD“ („Established Cardio Vascular Disease“)-Population bezeichnet und entsprechend im vorliegenden Dokument gekennzeichnet.

In Tabelle 4-2 werden die Ergebnisse der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population)

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid (N=20) vs. Liraglutid (N=24))
Mortalität	
Gesamt mortalität	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen
Morbidität (Änderung nach 26 Wochen)	
HbA _{1c} -Wert	MWD: -0,06 [-0,58;0,45]; p=0,800
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS	MWD: 2,89 [-6,77;12,55]; p=0,546
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Änderung nach 26 Wochen)	
APPADL / IW-ADL	MWD: 1,88 [-1,43;5,18]; p=0,256
IW-SP	MWD: -0,19 [-1,85;1,48]; p=0,821
Nebenwirkungen	
Hypoglykämien	
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien	
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien	Peto OR: 0,16 [0,00;8,19]; p=1,000 (0 vs. 1 Patienten mit Ereignissen)
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (≤70 mg/dL) Hypoglykämien	RR: 1,20 [0,00;>100]; p=1,000 (1 vs. 1 Patienten mit Ereignissen)
Schwere Hypoglykämien	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid (N=20) vs. Liraglutid (N=24))
Unerwünschte Ereignisse*	RR: 1,40 [0,86;2,29]; p=0,179 (14 vs. 12 Patienten mit Ereignissen)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Peto OR: 0,15 [0,01;2,56]; p=0,493 (0 vs. 2 Patienten mit Ereignissen)
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Peto OR: 0,15 [0,01;1,50]; p=0,239 (0 vs. 3 Patienten mit Ereignissen)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
Akute Pankreatitis	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen
C-Zell-Hyperplasie und C-Zell Neoplasien	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen
Kardiovaskuläre Ereignisse	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen
Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit	Peto OR: 9,03 [0,18;>100]; p=0,455 (1 vs. 0 Patienten mit Ereignissen)
<p>* In dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ können auch nicht patientenrelevante Ereignisse (z. B. Veränderungen von Laborparametern) enthalten sein, weshalb dieser lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird.</p> <p>APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; IW-ADL: Impact of Weight on Activities of Daily Living; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; KI: Konfidenzintervall; mg/dL: Milligramm/Deziliter; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

Subgruppenanalysen

In den durchgeführten Subgruppenanalysen für alle patientenrelevante Endpunkte zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtsicht zeigte sich für keinen der betrachteten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Liraglutid. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber Liraglutid konnte in der ECVD-Studienpopulation der AWARD-6-Studie somit nicht nachgewiesen werden.

Der im Anwendungsgebiet E dargestellten Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND)-Studie (Erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko) können unter anderem für die im Anwendungsgebiet B betrachtete Patientenpopulation relevante Ergebnisse entnommen werden, da auch Patienten mit Dulaglutid in der Zweifachkombinationstherapie eingeschlossen wurden. Der **beträchtliche Zusatznutzen** von Dulaglutid gegenüber der zVT, der sich aus den Ergebnissen der REWIND-Studie ergibt, gilt somit auch für Patienten im Anwendungsgebiet B mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko.

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.

Das Ziel der Nutzenbewertung in diesem Anwendungsgebiet ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Dulaglutid in der Zweifachkombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (*Intervention*) bei erwachsenen Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (*Patientenpopulation*), basierend auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien (*Studientypen*), im Vergleich zur zVT Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) *oder* Metformin + Empagliflozin *oder* Metformin + Liraglutid³ *oder* Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist (*Vergleichstherapie*) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

³ Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes In Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

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.

Es wurden die in Tabelle 4-3 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung berücksichtigt:

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1: Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	A1: Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2: Dulaglutid gemäß Fachinformation in der Zweifachkombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel	A2: Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <i>oder</i> Metformin + Empagliflozin <i>oder</i> Metformin + Liraglutid ⁴ <i>oder</i> Humaninsulin ^a , wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist	A3: Andere Vergleichstherapie als E3

⁴ Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes In Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Endpunkte	E4: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen	A4: Keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen
Studientypen	E5: Randomisierte kontrollierte Studie	A5: Andere Studientypen als E5
Studiendauer	E6: Mindestens 24 Wochen	A6: Weniger als 24 Wochen
Publikationstyp	E7: Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A7: (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen
Neue Evidenz	E8: Studie wurde noch nicht im Zuge der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA bewertet	A8: Studie wurde bereits im Zuge der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA bewertet
<p>a: Es wird ebenfalls Evidenz aus Studien mit Insulinanaloga berücksichtigt, da laut G-BA „für [...] Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung [...] eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden [kann]“ [1].</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Patientenpopulation

Die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation basiert auf der Zulassung von Dulaglutid gemäß Fachinformation [3] sowie den Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Beratungsgespräch [2].

Intervention

Es wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, bei denen Dulaglutid entsprechend der Fachinformation verabreicht wurde [3].

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie der einzuschließenden Studien musste der vom G-BA im Beratungsgespräch festgelegten [2] zVT für dieses Anwendungsgebiet entsprechen.

Endpunkte

In den einzuschließenden Studien mussten, entsprechend den Angaben des G-BA im Beratungsgespräch [2] und der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung [4], Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen berichtet werden.

Studientypen

Es wurden nur RCT berücksichtigt, da diese gemäß G-BA Verfahrensordnung den Studientyp mit der höchsten Evidenzstufe darstellen [5].

Studiendauer

Entsprechend der Vorgabe der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wurden ausschließlich Studien mit einer Studiendauer von mind. 24 Wochen berücksichtigt [6].

Publikationstyp

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur Publikationstypen berücksichtigt, die ausreichende Informationen zu einer adäquaten Bewertung der entsprechenden Studie und Endpunkte bereitstellen.

Neue Evidenz

Es wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, die nicht bereits im Zuge der vorangegangenen frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid [7] vollständig bewertet wurden und somit für die vorliegende Nutzenbewertung „neue wissenschaftliche Erkenntnisse“ darstellen.

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.

Entsprechend den oben genannten Vorgaben wurden die Suchen am 04.11.2019 in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt.

Die Suchstrategien wurden an jede Datenbank individuell angepasst und gegliedert. Für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden validierte Filter berücksichtigt. Es erfolgte keine Einschränkung der Suchen bezüglich Publikationszeitraum und Sprache.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

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 Unternehmen 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.

Entsprechend den oben genannten Vorgaben wurden die Suchen am 05.11.2019 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR, PharmNet.Bund und ICTRP Search Portal der WHO durchgeführt.

Die Suchstrategien wurden an jede Datenbank individuell angepasst. Es wurde nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden bzw. geplanten Studien gesucht. Ansonsten erfolgten keine Einschränkungen der Suchen.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

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.

Aus den Ergebnissen der bibliographischen Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2) wurden zunächst Duplikate entfernt.

Die inhaltliche Selektion der Treffer beider Recherchen (Abschnitte 4.2.3.2 und 4.2.3.3) erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander, zunächst basierend auf dem Titel und Abstract. Anschließend wurden potenziell relevante Treffer im Volltext geprüft. Beiden Selektionsschritten lagen die vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde (Abschnitt 4.2.2). Ergaben sich bei der Bewertung Diskrepanzen, wurden diese durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst bzw. ein 3. Reviewer wurde hinzugezogen.

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.

Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde auf die oben beschriebene Methodik abgestellt.

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)⁵. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁶ bzw. STROBE-Statements⁷ 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.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart) auf Basis der Studienprotokolle, statistischen Analysepläne und Studienberichte sowie zugehörigen Amendments. Die ausführliche Darstellung findet sich in Anhang 4-E.

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 4.5.3.

⁵ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁶ 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.

⁷ 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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika der Studienpopulationen

Die Patientencharakteristika zu Baseline wurden beschrieben durch die im Studienbericht aufgeführten Merkmale

- Alter bzw. Altersklasse
- Geschlecht
- Ethnie
- Abstammung
- Land
- Körpergewicht
- Body Mass Index bzw. -kategorie
- HbA_{1c}-Wert bzw. -kategorie
- Diabetesdauer bzw. -kategorie
- Alkohol- und Tabakkonsum
- Begleitmedikation
- Manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der betrachteten Endpunkte

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der in diesem Anwendungsgebiet betrachteten Endpunkte werden untenstehend beschrieben. Es wurden nur solche Endpunkte betrachtet, zu denen in der eingeschlossenen Studie Ergebnisse berichtet wurden. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben und werden daher nachfolgend nicht weiter betrachtet.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Gesamtmortalität

Patientenrelevanz

Die Gesamtmortalität wurde im G-BA Beratungsgespräch als ein patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt [2].

Validität

Die Erfassung dieses Endpunkts unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist somit als valide anzusehen. In der Studie AWARD-6 wurden Todesfälle zudem von einem externen, von Lilly unabhängigen Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise adjudiziert.

Operationalisierung

- Anzahl der Todesfälle erfasst im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse.
- Todesfälle wurden von einem externen, von Lilly unabhängigen Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise, adjudiziert.

4.2.5.2.2 Morbidität

HbA_{1c}-Wert

Patientenrelevanz

Der Erfolg der Diabetesbehandlung wird vor allem am HbA_{1c}-Wert gemessen, der als Parameter der Blutglukosekontrolle über die vorangegangenen acht bis zwölf Wochen allgemein akzeptiert ist [8-9]. In der UKPDS-Studie konnte gezeigt werden, dass ein reduzierter HbA_{1c}-Wert mit einem geringeren Risiko für mikrovaskuläre und makrovaskuläre Folgeerkrankungen assoziiert ist [10]. Eine optimale Blutglukoseeinstellung, gemessen an dem längerfristigen Parameter HbA_{1c}, stellt daher einen bedeutsamen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Diese Daten werden auch gestützt durch eine schwedische Registerstudie [11], die den HbA_{1c}-Wert als wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse und für die Gesamtmortalität bei T2DM ausgemacht hat.

Die Patientenrelevanz wird noch erhöht, wenn eine effektive glykämische Kontrolle unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere Hypoglykämien erreicht werden kann. Eine antidiabetische Therapie ist gegenüber einer anderen u. a. dann überlegen, wenn eine stärkere Blutzuckersenkung nicht mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko assoziiert ist⁸.

Validität

Die Erfassung dieses Endpunkts unterliegt keiner subjektiven Interpretation (Laborwert) und ist somit als valide anzusehen.

⁸ In [12] wurde für eine statistisch signifikant und relevant stärkere HbA_{1c}-Wertsenkung bei gleichzeitig keinem auffälligen Unterschied bezüglich schwerer Hypoglykämien ein eingeschränkter Hinweis auf eine Überlegenheit der betreffenden antidiabetischen Therapie abgeleitet.

Operationalisierung

- Änderung des HbA_{1c}-Wertes zwischen Baseline und den Messzeitpunkten 8, 12 und 26 Wochen (Mixed-Model Repeated Measure [MMRM], siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
- Die Bestimmung der HbA_{1c}-Werte erfolgte in einem Zentrallabor.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Patientenrelevanz

Der Gesundheitszustand gemessen mittels European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) Visuelle Analogskala (VAS) wurde bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung von Dulaglutid als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA berücksichtigt [7].

Validität

Die EQ-5D VAS ist eine generische Skala zur Messung des patientenberichteten Gesundheitszustands. Die Skala reicht von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) [13]. Der EQ-5D ist ein weit verbreitetes und für die hier betrachtete Indikation T2DM validiertes Instrument [14].

Operationalisierung

- Änderung des EQ-5D VAS-Wertes (von 0 [schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand] bis 100 [bester vorstellbarer Gesundheitszustand]) zwischen Baseline und den Messzeitpunkten 12 und 26 Wochen (Analysis of Covariance [ANCOVA] mit Last Observation Carried Forward [LOCF], siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
- Die patientenberichteten Fragebögen wurden von den Patienten ausgefüllt, bevor mit dem Studienpersonal über den medizinischen Zustand oder Fortschritt in der Studie diskutiert wurde und vor jeglicher anderen studienbezogenen Maßnahme.

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

APPADL / IW-ADL

Patientenrelevanz

Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus neigen häufig zu Übergewicht bzw. Adipositas [15]. Die Reduktion des Körpergewichts ist somit eines der Ziele der Diabetesbehandlung, um das Risiko für makrovaskuläre Folgekomplikationen zu vermeiden [8]. Die dafür notwendige körperliche Aktivität stellt einen der Grundpfeiler einer jeden antihyperglykämischen Therapie dar, mit der eine Besserung des Erlebens von körperlicher Fitness und damit Verbesserung der

Lebensqualität erzielt werden soll [16]. Der Einfluss des Körpergewichts auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit als patientenrelevant anzusehen.

Validität

Der Ability to Perform Physical Activities of Daily Living ([APPADL]; frühere Bezeichnung Impact of Weight on Activities of Daily Living [IW-ADL]) Fragebogen enthält sieben Fragen zur Erfassung der Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens, die zum z. B. die körperliche Beweglichkeit (anhand von Tätigkeiten wie Treppensteigen oder Gartenarbeit: Wie schwer ist es für Sie, Hausarbeit oder Gartenarbeiten zu machen, bei denen Sie sich beugen oder hocken müssen, wie beispielweise beim Badewanne Putzen oder beim Jäten?) oder die körperliche Ausdauer (z. B anhand von schnellem Gehen oder Sport: Wie schwer ist es für Sie, sich 30 Minuten lang an anstrengenden körperlichen Aktivitäten zu beteiligen, wie z. B. Rennen, Basketball spielen, Radfahren, Skifahren oder Bahnen zu schwimmen?) erfassen und bewerten sollen.

Jede der sieben Fragen kann auf einer Skala von 1-5 bewertet werden, wobei 1 „nicht fähig diese Tätigkeit auszuführen“ und 5 „keine Schwierigkeiten diese Tätigkeit auszuführen“ bedeutet. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei guter und ein niedriger bei schlechter Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens vor. Die Gesamtskala (Summe der Einzelscores) reicht von 7 bis 35.

Der APPADL-Fragebogen ist zuverlässig und validiert für Patienten mit T2DM und Adipositas [17].

Operationalisierung

- Änderung des APPADL / IW-ADL-Wertes zwischen Baseline und den Messzeitpunkten 12 und 26 Wochen (ANCOVA mit LOCF, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
- 7 Einzelscores von jeweils 1 (nicht fähig eine Tätigkeit auszuführen) bis 5 (keine Schwierigkeiten eine Tätigkeit auszuführen).
- Gesamtscore wird aus der Summe der Einzelscores gebildet und reicht von 7 bis 35.
- Die patientenberichteten Fragebögen wurden von den Patienten ausgefüllt, bevor mit dem Studienpersonal über den medizinischen Zustand oder Fortschritt in der Studie diskutiert wurde und vor jeglicher anderen studienbezogenen Maßnahme.

IW-SP

Patientenrelevanz

Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus neigen häufig zu Übergewicht bzw. Adipositas [15]. Die Reduktion des Körpergewichts ist somit eines der Ziele der Diabetesbehandlung, um das Risiko für makrovaskuläre Folgekomplikationen zu vermeiden [8]. Die dafür notwendige körperliche Aktivität stellt einen der Grundpfeiler einer jeden antihyperglykämischen Therapie dar, mit der eine Besserung des Erlebens von körperlicher Fitness und damit Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden soll [16]. Der Einfluss des Körpergewichts auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit als patientenrelevant anzusehen.

Validität

Der Impact of Weight on Self-Perception (IW-SP)-Fragebogen enthält drei Fragen, die erfassen sollen, inwiefern das Körpergewicht die Selbstwahrnehmung beeinflusst, z. B. "Wenn Sie sich mit anderen vergleichen, wie oft fühlen Sie sich aufgrund Ihres Gewichts unglücklich?"

Jede der drei Fragen kann auf einer Skala von 1-5 bewertet werden, wobei 1 immer und 5 nie bedeutet. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei einer positiven Selbstwahrnehmung und ein niedriger bei einer negativen Selbstwahrnehmung vor. Die Gesamtskala (Summe der Einzelscores) reicht von 3 bis 15.

Der IW-SP Fragebogen ist zuverlässig und validiert für Patienten mit T2DM und Adipositas [18].

Operationalisierung

- Änderung des IW-SP-Wertes zwischen Baseline und den Messzeitpunkten 12 und 26 Monaten (ANCOVA mit LOCF, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
- 3 Einzelscores von 1 (hoher Einfluss des Körpergewichts auf Selbstwahrnehmung) bis 5 (kein Einfluss des Körpergewichts auf Selbstwahrnehmung).
- Gesamtscore wird aus der Summe der Einzelscores gebildet und reicht von 3 bis 15.
- Die patientenberichteten Fragebögen wurden von den Patienten ausgefüllt, bevor mit dem Studienpersonal über den medizinischen Zustand oder Fortschritt in der Studie diskutiert wurde und vor jeglicher anderen studienbezogenen Maßnahme.

4.2.5.2.2.4 Nebenwirkungen

Hypoglykämien

Patientenrelevanz

Der Endpunkt Hypoglykämien wurde im G-BA Beratungsgespräch als ein patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt [2]. Dabei ist zwischen schweren/schwerwiegenden bzw. nicht-schweren Hypoglykämien (symptomatisch, bestätigt) zu unterscheiden.

Validität

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien

Die Erfassung dieses Endpunkts unterliegt durch die notwendige bestätigende Blutzuckermessung (<54 mg/Deziliter [dL] bzw. ≤70 mg/dL) keiner subjektiven Interpretation und ist somit als valide anzusehen.

Schwere Hypoglykämien

Laut G-BA ist Fremdhilfe allein kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch nicht-schwere Hypoglykämien erfasst werden. Spezifischer sind Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose (intravenös) oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten [2].

Weiterhin sieht das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Hypoglykämien, die mit schweren neuroglykopenischen Symptomen wie z. B. einem veränderten Geisteszustand und einhergehender zielgerichteter Handlungsunfähigkeit, Bewusstlosigkeit oder Koma assoziiert waren, als hinreichend spezifisch operationalisiert an [19].

Da die oben genannten Kriterien bei der Operationalisierung des Endpunkts „schwere Hypoglykämien“ Berücksichtigung fanden, ist der Endpunkt als valide anzusehen.

Operationalisierung

Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien

- Hypoglykämien, die - gemäß Angabe im entsprechenden Prüfbogen - mit Hypoglykämie-spezifischen Symptomen assoziiert waren und durch einen Plasmaglukosewert <54 mg/dL bzw. ≤70 mg/dL bestätigt wurden und nach der zuvor genannten Operationalisierung nicht als schwer einzustufen waren.

- Hypoglykämien, die nach Verabreichung einer Rescuetherapie⁹ auftraten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Schwere Hypoglykämien

- Hypoglykämien, die - gemäß Angabe im entsprechenden Prüfbogen unter der Sektion „schwere Hypoglykämien“ oder im Einzelfallbericht –
 - durch eine Injektion mit Glukagon oder intravenöse Glukose behandelt werden mussten oder
 - mit einem Todesfall, einer Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung, jeglicher lebensbedrohlichen Situation, einem kardiovaskulären Ereignis oder
 - mit schweren neuroglykopenischen Symptomen (veränderter Geisteszustand, Bewusstlosigkeit, Krampf, Koma) assoziiert waren.
- Hypoglykämien, die nach Verabreichung einer Rescuetherapie⁹ auftraten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Unerwünschte Ereignisse; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse; Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Patientenrelevanz

Die oben genannten Endpunkte bezüglich unerwünschter Ereignisse wurden im G-BA Beratungsgespräch als darzustellende patientenrelevante Endpunkt aufgeführt [2]. In dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ können auch nicht patientenrelevante Ereignisse (z. B. Veränderungen von Laborparametern) enthalten sein, weshalb dieser lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird.

Validität

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß internationalem Standard basierend auf dem Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) und ist daher valide.

⁹ Eine Rescuetherapie erfolgte zum einen aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie, zum anderen als Anschlussbehandlung nach Beendigung der Studienmedikation.

Die Auswahl der in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse basiert auf den in der jeweiligen Studie prädefinierten dargestellten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse.

In der Studie AWARD-6 wurden Todesfälle und nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt; Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris; Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; Koronarinterventionen [wie Koronararterien-Bypassoperation oder perkutane Koronarintervention]; zerebrovaskuläre Ereignisse [einschließlich Schlaganfall und Transitorische ischämische Attacke (TIA)]) von einem externen, von Lilly unabhängigen Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise adjudiziert. Ebenso wurden Pankreatitis-bezogene Ereignisse (schwere oder schwerwiegende Abdominalschmerzen, vermutete oder definitive akute oder chronische Pankreatitis sowie Lipase- oder Amylasewerte $\geq 3x$ oberer Normalwert) adjudiziert. Hierdurch ergibt sich für diese beiden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse eine erhöhte Validität.

Operationalisierung

Unerwünschte Ereignisse

- Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, das nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der verabreichten Studienmedikation gestanden haben muss. Ein unerwünschtes Ereignis war daher jegliches ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung, welche(s) in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels auftrat, unabhängig davon, ob es mit der Studienmedikation im Zusammenhang stand.
- Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA Version 16.1 kodiert.
- Ergänzende Darstellung unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class bzw. Preferred Term in Anhang 4-G.1 bzw. Anhang 4-G.2.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als

- Todesfall
- Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung
- jegliche lebensbedrohliche Situation
- bleibende oder bedeutsame Behinderung / Invalidität
- kongenitale Anomalie / Geburtsfehler

- Ereignis, das aus jeglichem anderen Grund vom Prüfarzt als bedeutsam eingestuft wurde.

Ergänzende Darstellung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class bzw. Preferred Term in Anhang 4-G.3 bzw. Anhang 4-G.4.

Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

- Patienten, die die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vollständig abgebrochen haben.
- Ergänzende Darstellung von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class bzw. Preferred Term in Anhang 4-G.5 bzw. Anhang 4-G.6.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Akute Pankreatitis

Eine akute Pankreatitis wurde diagnostiziert, wenn 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt waren:

- abdomineller Schmerz (charakteristisch für akute Pankreatitis [in der Regel lokalisiert im Epigastrium, strahlt in ca. der Hälfte der Fälle in den Rücken aus [20-21]]; häufig begleitet von Übelkeit und Erbrechen)
- Serum-Amylase und/oder Lipase $\geq 3x$ oberer Normalwert oder
- Nachweis von Veränderungen im Sinne einer Pankreatitis mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT).

Alle unerwünschten Ereignisse bezüglich schwerer oder schwerwiegender Abdominalschmerzen, vermuteter oder definitiver akuter oder chronischer Pankreatitis sowie Lipase- oder Amylasewerte bestätigt $\geq 3x$ oberer Normalwert wurden von einem unabhängigen Ärztekomitee mit entsprechender Expertise adjudiziert.

C-Zell-Hyperplasie und C-Zell Neoplasien

Als Ereignis von besonderem Interesse wurde als möglicher Hinweis auf Auffälligkeiten der C-Zellen der Schilddrüse ein Calcitoninanstieg erfasst, nach einem vorgegebenen Algorithmus evaluiert. Als potentiell relevant hinsichtlich möglicher Effekte an der Schilddrüse galten zum einen Änderungen der Calcitoninspiegel um mehr als 50%, wenn die Ausgangswerte ≥ 20 und < 35 Picogramm (pg)/Milliliter (mL) waren, sowie alle Werte ≥ 35 pg/mL.

Für die Auswertung der Ereignisse dieses Endpunkts wurde eine Reihe von MedDRA Preferred Terms¹⁰ berücksichtigt.

Kardiovaskuläre Ereignisse

- Messungen der Herzfrequenz, des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG) wurden während der Studie durchgeführt. Weiterhin wurden neu aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse prospektiv in einem speziellen Prüfbogen erfasst. Die Patienten wurden bei prädefinierten Visiten zu neu aufgetretenen kardiovaskulären Ereignissen befragt, die sich seit der letzten diesbezüglichen Anfrage ereignet hatten. Diese Daten wurden ebenso in einem speziellen Prüfbogen erfasst.
- Todesfälle und nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt; Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris; Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; Koronarinterventionen [wie Koronararterien-Bypassoperation oder perkutane Koronarintervention]; zerebrovaskuläre Ereignisse [einschließlich Schlaganfall und TIA]) wurden von einem externen, von Lilly unabhängigen Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise adjudiziert und das Ergebnis in den zugehörigen Prüfbogen eingegeben.

Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit

Alle allergischen oder Überempfindlichkeitsreaktionen wurden als unerwünschtes Ereignis bzw. ggf. als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in einem separaten Prüfbogen erfasst. Bei Verdacht auf eine schwere oder schwerwiegende allergische Reaktion mit der Studienmedikation wurde die Behandlung mit dieser vorübergehend unterbrochen. Galt eine Weiterbehandlung mit der Studienmedikation nach Einschätzung des behandelnden Arztes als sicher, wurde diese wieder angesetzt. Weitere im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende Informationen, wie Art der Reaktion und Behandlung, wurden prospektiv für alle unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erhoben.

4.2.5.2.3 Statistische Methoden

Dichotome Endpunkte

Dichotome Endpunkte wurden mit beobachteten Häufigkeiten und Anteilen beschrieben. Zusätzlich wurden das RR, OR (jeweils Dulaglutid gegenüber Vergleichstherapie) und

¹⁰ Anaplastic thyroid cancer; Benign neoplasm of thyroid gland; Familial medullary thyroid cancer; Follicular thyroid cancer; Huerthle cell carcinoma; Medullary thyroid cancer; Metastases to thyroid; Papillary thyroid cancer; Thyroid B-cell lymphoma; Thyroid adenoma; Thyroid cancer; Thyroid cancer metastatic; Thyroid cancer recurrent; Thyroid cancer stage 0; Thyroid cancer stage I; Thyroid cancer stage II; Thyroid cancer stage III; Thyroid cancer stage IV; Thyroid cyst; Thyroid neoplasm

Absolute Risikoreduktion (ARR) (Dulaglutid minus Vergleichstherapie bezogen auf die Anteile der Patienten mit Ereignis) inkl. jeweiliger 95%-KI dargestellt. Alle drei Schätzer wurden unadjustiert berechnet, basierend auf einfachen Vierfeldertafeln.

Der p-Wert für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels Chi²-Test bzw. Stetigkeits-adjustiertem Chi²-Test (Z-Test) ermittelt (2-seitiger Test; $\alpha=5\%$).

Bei Ereignishäufigkeiten <1% in einem der Behandlungsarme wurde anstelle des RR bzw. des OR das Peto Odds Ratio berechnet. War die erwartete Ereignishäufigkeit kleiner als 5 in einem Behandlungsarm, wurde analog zum Studienbericht statt dem Chi²-Test ein exakter Test nach Fisher berechnet.

Für alle dichotomen Endpunkte wurde der gesamte Behandlungszeitraum und die Safety Follow-up-Periode betrachtet (Zeitraum von Randomisierung bis 30 Wochen). Entsprechend dem Studienbericht wurden bei der Auswertung der Hypoglykämie-Endpunkte Daten nach Gabe einer Rescuetherapie oder nachdem die Studienmedikation beendet wurde, von der Analyse ausgeschlossen.

Kontinuierliche Endpunkte

Für kontinuierliche Endpunkte wurde für jeden Messzeitpunkt der unadjustierte Mittelwert und die Standardabweichungen tabellarisch und grafisch dargestellt. Fehlende Werte wurden für die deskriptive Darstellung nicht imputiert.

Die Auswertungen zum Zeitpunkt 26 Wochen wurden zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die inferenzstatistische Auswertung kontinuierlicher Endpunkte erfolgte analog zu den im Studienbericht [22] prädefinierten statistischen Modellen.

Für den Endpunkt „HbA_{1c}-Wert“ wurde die Änderung des HbA_{1c} von der Baseline zu 8, 12 und 26 Wochen mit einem MMRM mit Restricted Maximum Likelihood (REML)-Methode analysiert. Behandlung, Land, Visite und Interaktion aus Behandlung*Visite wurden als feste Effekte, Wert zu Baseline als Kovariate und Patient als zufälliger Effekt in das Modell aufgenommen. Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt. Wenn ein Modell nicht konvergierte, wurde analog zum Studienbericht die Kovarianzstruktur „unstructured“ ersetzt. Die folgenden Kovarianzstrukturen wurden der Reihe nach getestet „Toeplitz with heterogeneity“, „autoregressive with heterogeneity, by visit“, „compound symmetry with heterogeneous variances, by visit“, „Toeplitz, autoregressive“ und „compound symmetry without heterogeneous variances, by visit“. Die erste Kovarianzmatrix, mit der das Modell konvergierte, wurde jeweils verwendet. Entsprechend dem Studienbericht wurden Daten nach Gabe einer Rescuetherapie oder nachdem die Studienmedikation abgebrochen wurde, von der Analyse ausgeschlossen.

Für die Endpunkte „EQ-5D VAS“, „APPADL / IW-ADL“ und „IW-SP“ wurde jeweils eine ANCOVA für die Änderung von der Baseline zu dem Zeitpunkt 12 Wochen und eine

ANCOVA für die Änderung von der Baseline zu 26 Wochen gerechnet mit Behandlung, Land und HbA_{1c}-Stratum als feste Effekte und Wert zu Baseline als Kovariate. Fehlende Werte wurden per „LOCF“-Methode ersetzt. Deskriptive Kennzahlen mit Imputation der fehlenden Werte durch LOCF wurden zusätzlich in den ANCOVA-Tabellen dargestellt (Mittelwert und Standardabweichung).

Die mittlere Änderung von Baseline zu den jeweiligen Messzeitpunkten in den Behandlungsgruppen wurde mit Least Square Means (LS-Means) pro Messzeitpunkt dargestellt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wurde die Mittelwertdifferenz (LS-Means difference) der Änderung mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert berichtet.

Weiterhin wurde das Effektmaß Hedges' g mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall berechnet.

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 Effekten¹¹ 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 verwendet¹² werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

¹¹ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

¹² 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.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹³ 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.

Nicht zutreffend, da der Studienpool des hier betrachteten Anwendungsgebiets nur eine Studie enthält (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4).

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.

Der primäre Endpunkt, Änderung des HbA_{1c} von Baseline zu 26 Wochen, wurde im Studienbericht zusätzlich mit einer ANCOVA mit LOCF getestet. Das Ergebnis dieser Analyse in der Gesamtpopulation war konsistent zu der Hauptanalyse für HbA_{1c}. Aufgrund der kleinen Fallzahl (N=44) und der geringen Anzahl an fehlenden Werten in HbA_{1c}, wurde auf eine zusätzliche Durchführung der Sensitivitätsanalyse in der ECVD-Studienpopulation verzichtet.

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

¹³ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2) durchgeführt. Hierfür wurden die folgenden, in der Studie AWARD-6 prädefinierten Subgruppenmerkmale herangezogen:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter zu Baseline (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Abstammung (Ureinwohner Amerikas oder Alaskas vs. Asiatisch vs. Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch vs. mehrere vs. Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner vs. weiß)
- Ethnie ([Hispanisch oder Lateinamerikanisch] vs. [Weder hispanisch noch lateinamerikanisch])

- Land (Tschechische Republik vs. Deutschland vs. Ungarn vs. Mexiko vs. Polen vs. Rumänien vs. Slowakei vs. Spanien vs. Vereinigte Staaten von Amerika und Puerto Rico)
- Diabetesdauer zu Baseline (<Median vs. ≥Median) (Median=6,0 Jahre)
- BMI zu Baseline (<Median vs. ≥Median)¹⁴ (Median=32,9 kg/m²)
- HbA_{1c}-Wert zu Baseline (≤8,5% vs. >8,5%)

Auf die Durchführung von Subgruppenanalysen wurde verzichtet, sofern in einer der Subgruppen weniger als 10 Patienten¹⁵ bzw. sofern weniger als 10 Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

Statistik-Methoden

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt HbA_{1c}-Wert erfolgten analog zu den im Studienbericht [22] prädefinierten statistischen Methoden.

Das MMRM der Hauptanalyse für den Endpunkt HbA_{1c}-Wert, vergleiche Abschnitt 4.2.5.2.3, wurde um die festen Effekte Subgruppe, Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, Interaktion zwischen Subgruppe und Visite und 3er-Interaktion zwischen Subgruppe, Behandlung und Visite erweitert. Der p-Wert der 3er-Interaktion wurde analog zum Studienbericht als Interaktionstest verwendet. Schätzer innerhalb der Subgruppen wurden mittels separaten MMRM pro Subgruppe analog zur Hauptanalyse ermittelt.

Für die Subgruppenanalysen der Endpunkte „EQ-5D VAS“, „APPADL / IW-ADL“ und „IW-SP“ wurde jeweils das Analysemodell der Gesamtanalyse (ANCOVA) zum Zeitpunkt 26 Wochen verwendet und um die festen Effekte Subgruppe und Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung erweitert. Der p-Wert der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung wurde als Interaktionstest verwendet. Schätzer innerhalb der Subgruppen wurden mittels separaten ANCOVAs pro Subgruppe analog zur Hauptanalyse ermittelt.

Für die dichotomen patientenrelevanten Endpunkte wurde eine Log-Binomial Regression basierend auf dem RR durchgeführt mit festen Effekten für Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Der p-Wert der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung wurde als Interaktionstest verwendet. Für die Schätzer innerhalb

¹⁴ Im Studienbericht war außerdem eine Subgruppenanalyse zum Merkmal „Body Mass Index“ mit den Schwellenwerten (<30 kg/m² vs. ≥30 bis <35 kg/m² vs. ≥35 kg/m²) geplant. Aufgrund der geringen Patientenzahl der hier betrachteten Subpopulation der Studie AWARD-6 (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) und des damit einhergehenden geringen Mehrwertes im Vergleich zur anderen Subgruppenanalyse (<Median vs. ≥Median), wurde auf die Durchführung erstgenannter Subgruppenanalyse verzichtet.

¹⁵ Dies traf auch für das Subgruppenmerkmal „Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD)-Land“ (ja vs. nein) zu, sodass bezüglich dieses Merkmals keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.

der Subgruppen wurden dieselben nicht-adjustierten Methoden wie in der Hauptanalyse verwendet, vergleiche Abschnitt 4.2.5.2.3.

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 Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁶. 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“¹⁷, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁸ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁹, 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 ist²⁰.

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 untersuchen²¹.

¹⁶ 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.

¹⁷ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁸ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

²⁰ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

²¹ 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.

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.*
- *Genauere 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.*

Nicht zutreffend, da der Studienpool des hier betrachteten Anwendungsgebiets bereits eine Studie mit Dulaglutid vs. zVT (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) enthält.

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.

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-CR-GBDK	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	<u>Dula:</u> Dulaglutid (1,5 mg/0,75 mg, q. wk., s.c.) + Metformin (nicht näher definiert) ± Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert) <u>Insulin glargin:</u> Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s.c.) + Metformin (nicht näher definiert) ± Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert)
H9X-EW-GBDM	nein	ja	abgeschlossen	5 Wochen	<u>Dula:</u> Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s.c., ab Woche 2) <u>Placebo:</u> Placebo (q. wk., s.c.)
H9X-EW-GBDL	nein	ja	abgeschlossen	Part A: 16 Wochen (gesunde Patienten) + Part B: 15 Wochen (Patienten mit T2DM)	<u>Part A:</u> <u>Dula:</u> Dulaglutid (0,5/0,75/1,5 mg ED, s.c.) <u>Placebo:</u> Placebo (ED, s.c.) <u>Part B:</u> <u>Dula:</u> Dulaglutid (0,5/0,75/1,5 mg q. wk. s.c.) <u>Placebo:</u> Placebo (q. wk. s.c.)
H9X-JE-GBCB	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag	<u>Dula:</u> Dulaglutid (0,3 mg/1 mg/3/ mg 6 mg, ED, s.c.) <u>Placebo:</u> Placebo (ED, s.c.)
H9X-JE-GBCG	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	<u>Dula:</u> Dulaglutid (1,5 mg/0,75 mg, q. wk., s.c.) + Placebo (1-3x tgl. oral) <u>Glimepirid:</u> Glimepirid (1-3 mg/Tag, 1-3x tgl., oral) + Placebo (q. wk., s.c.)
H9X-JE-GBCL	nein	ja	abgeschlossen	5 Wochen	<u>Gruppe 1:</u> Dulaglutid (1,0 mg, q. wk., s.c.) <u>Gruppe 2:</u> Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s.c.) oder Placebo (q. wk., s.c.)
H9X-JE-GBCZ	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	<u>Dula:</u> Dulaglutid (0,25 mg /0,5 mg /0,75 mg, q. wk., s.c.) <u>Placebo:</u> Placebo (q. wk., s.c.)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-JE-GBDP	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	<u>Dula:</u> Dulaglutid (0,75 mg, q. wk., s.c., 26 Wochen lang verblindet, dann 26 Wochen lang <i>open-label</i>) <u>Placebo:</u> Placebo (q. wk., s.c., 26 Wochen, verblindet, dann 26 Wochen lang <i>Open-Label</i> -und Austausch zu Dulaglutid 0,75 mg) <u>Liraglutid:</u> Liraglutid (0,3 mg/0,6 mg/0,9 mg für die 1/2 Woche/restliche Zeit, q. wk., s.c., 26 Wochen, verblindet, dann 26 Wochen lang <i>open-label</i>)
H9X-JE-GBDY	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	<u>Dula:</u> Dulaglutid (0,75 mg, q. wk., s.c.) + Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert) und oder + Biguanid (nicht näher definiert) <u>Insulin glargin:</u> Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s.c.) + Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert) und oder + Biguanid (nicht näher definiert)
H9X-MC-GBCA	nein	ja	abgeschlossen	3 Einzeltermine	<u>Gruppe 1:</u> Periode 1 Dulaglutid (0,1 mg, s.c.) oder Placebo Periode 2 Dulaglutid (1,0 mg, s.c.) oder Placebo Periode 3 Dulaglutid (6,0 mg, s.c.) oder Placebo <u>Gruppe 2:</u> Periode 1 Dulaglutid (0,3 mg, s.c.) oder Placebo Periode 2 Dulaglutid (3,0 mg, s.c.) oder Placebo Periode 3 Dulaglutid (12,0 mg, s.c.) oder Placebo
H9X-MC-GBCD	nein	ja	abgeschlossen	5 Wochen	<u>Dula:</u> Dulaglutid (0,05/0,3/1,0/3,0/5,0/8,0 mg, q. wk., s.c.) <u>Placebo:</u> Placebo (q. wk., s.c.)
H9X-MC-GBCI	nein	ja	abgeschlossen	30 Tage	<u>Dula:</u> Dulaglutid (1,5 mg, ED, s.c.) <u>Placebo:</u> Placebo (ED, s.c.)
H9X-MC-GBCJ EGO	nein	ja	abgeschlossen	16 Wochen	<u>Dula:</u> Dulaglutid (0,5 mg /1,0 mg, q. wk., s.c., 4 Wochen 0,5 mg gefolgt von 12 Wochen 1,0 mg) Dulaglutid (1,0 mg, q. wk., s.c.) Dulaglutid (1,0 mg/2,0 mg, q. wk., s.c., 4 Wochen 1,0 mg gefolgt von 12 Wochen 2,0 mg) <u>Placebo:</u> Placebo (q. wk., s.c.)
H9X-MC-GBCK	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	<u>Dula:</u> Dulaglutid (0,1 mg/0,5 m /1,0 mg/1,5 mg, q. wk., s.c.) <u>Placebo:</u> Placebo (q. wk., s.c.)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-MC-GBCT	nein	ja	abgeschlossen	6 Wochen	<u>Dula:</u> Dulaglutid (0,15 mg/0,5 mg/0,75 mg, q. wk., s.c.) <u>Placebo:</u> Placebo (q. wk., s.c.)
H9X-MC-GBDA AWARD-1	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	<u>Dula:</u> Dulaglutid (1,5 mg /0,75 mg, q. wk., s.c.) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral, beginnend mit 500-850 mg) + Pioglitazon (≥ 30 mg/Tag, oral) <u>Exenatid:</u> Exenatid (5 μ g, 2x tgl., s.c., 4 Wochen, dann 10 μ g, 2x tgl., s.c., 48 Wochen lang) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral, beginnend mit 500-850 mg) + Pioglitazon (≥ 30 mg/Tag, oral) <u>Placebo/Dula:</u> Placebo (q. wk., s.c., 6 Monate lang, dann 1:1 Randomisierung in Dulaglutid Behandlungsarme) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral, beginnend mit 500-850 mg) + Pioglitazon (≥ 30 mg/Tag, oral)
H9X-MC-GBDB AWARD-2	ja	ja	abgeschlossen	78 Wochen	<u>Dula:</u> Dulaglutid (1,5 mg /0,75 mg, q. wk., s.c.) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral, beginnend mit 500-850 mg) + Glimepirid (≥ 4 mg/Tag, oral) <u>Insulin glargin:</u> Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s.c.) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral, beginnend mit 500-850 mg) + Glimepirid (≥ 4 mg/Tag, oral)
H9X-MC-GBDC AWARD-3	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	<u>Dula:</u> Dulaglutid (1,5 mg /0,75 mg, q. wk., s.c.) + Placebo (1. Woche: q. d., oral; 2. Woche: 1 Tablette morgens + 1 Tablette abends; 3. Woche: 2 Tabletten morgens + 1 Tablette abends; 4. Woche-52. Woche: 2 Tabletten morgens + 2 Tabletten abends) <u>Metformin:</u> Metformin (1. Woche: 500 mg, q. d., oral, morgens; 2. Woche: 500 mg, 2x tgl., oral, morgens und abends; 3. Woche: 500 mg, 3x tgl., oral, 2x morgens und 1x abends; 4. Woche- 52. Woche: 500 mg, 4x tgl., oral, 2x morgens und 2x abends) + Placebo (q. wk., s.c.)
H9X-MC-GBDD AWARD-4	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	<u>Dula:</u> Dulaglutid (1,5 mg /0,75 mg, q. wk., s.c.) + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s.c.) \pm Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral) <u>Insulin glargin:</u> Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s.c.) + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s.c.) \pm Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-MC-GBCF AWARD-5	ja	ja	abgeschlossen	104 Wochen	<u>Dula</u> : Dulaglutid (3,0 mg/2,0 mg/1,5 mg/1,0 mg/0,75 mg/ 0,5 mg /0,25 mg, q. wk., s.c., bis zum Entscheidungszeitpunkt dann 1,5/0,75 mg) + Metformin (≥1.500 mg/Tag, oral) <u>Placebo/Sitagliptin</u> : Placebo (q. wk., s.c. +q. d., oral, 26 Wochen, dann Austausch gegen Sitagliptin, oral) + Sitagliptin (ab 26. Woche, 100 mg, q. d., oral) + Metformin (≥1.500 mg/Tag, oral) <u>Sitagliptin</u> : Sitagliptin (100 mg, q. d., oral) + Placebo (q. wk., s.c.) + Metformin (≥1.500 mg/Tag, oral)
H9X-MC-GBDE AWARD-6	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	<u>Dula</u> : Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s.c.) + Metformin (≥1.500 mg/Tag, oral) <u>Liraglutid</u> : Liraglutid (0,6 mg, q. d., s.c., 7 Tage, dann 1,2 mg, q. d., s.c., 7 Tage lang, dann 1,8 mg, q. d., s.c.) + Metformin (≥1.500 mg/Tag, oral)
H9X-MC-GBDX AWARD-7	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	<u>Dula</u> : Dulaglutid (1,5 mg /0,75 mg, q. wk., s.c.) + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s.c.) <u>Insulin glargin</u> : Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s.c.) + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s.c.)
H9X-MC-GBDG AWARD-8	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	<u>Dula</u> : Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s.c.) + Glimepirid (nicht näher definiert) <u>Placebo</u> : Placebo (q. wk., s.c.) + Glimepirid (nicht näher definiert)
H9X-MC-GBDI AWARD-9	ja	ja	abgeschlossen	28 Wochen	<u>Dula</u> : Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s.c.) + Insulin Glargin +/- Metformin <u>Placebo</u> : Placebo (q. wk., s.c.) + Insulin Glargin +/- Metformin
H9X-MC-GBGE AWARD-10	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	<u>Dula</u> : Dulaglutid (0,75 mg/ 1,5 mg, q. wk., s.c.) + SGLT 2-Inhibitor +/- Metformin <u>Placebo</u> : Placebo (q. wk., s.c.) + SGLT 2-Inhibitor +/- Metformin

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-MC-GBGL AWARD-11	ja	ja	laufend	52 Wochen	<u>Dula</u> : Dulaglutid (1,5 mg/ 3,0 mg/ 4,5 mg, q. wk., s.c.) + Metformin
H9X-MC-GBDJ REWIND	ja	ja	abgeschlossen	8 Jahre	<u>Dula</u> : Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s.c.) <u>Placebo</u> : Placebo (q. wk., s.c.)
H9X-MC-GBDN	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	<u>Dula</u> : Dulaglutid (1,5 mg/0,75 mg, q. wk., s.c.) + OAD (nicht näher definiert) <u>Placebo</u> : Placebo (q. wk., s.c.) + OAD (nicht näher definiert)
H9X-MC-GBDW	nein	ja	abgeschlossen	40 Tage	<u>Behandlung 1</u> : Dulaglutid (1,5 mg, ED, s.c., gefolgt von 21 Tagen Wash-out, zwei weitere Einzeldosen in Sitagliptinphase an Tag 5 und 12) + Sitagliptin (100 mg, q. d., oral, 18 Tage lang) <u>Behandlung 2</u> : Sitagliptin (100 mg, q. d., oral, 18 Tage lang, gefolgt von 21 Tagen Wash-out) + Dulaglutid (zwei Einzeldosen in Sitagliptinphase an Tag 5 und 12, weitere 1,5 mg ED, s.c.)
H9X-MC-GBGC AWARD-PEDS	ja	ja	laufend	56 Wochen	<u>Dula</u> : Dulaglutid (0,75 mg/ 1,5 mg, q. wk., s.c.) +/- Metformin +/- Basalinsulin <u>Placebo</u> : Placebo (q. wk., s.c.) +/- Metformin +/- Basalinsulin
H9X-MC-GBGB	nein	ja	abgebrochen (inkludiert in AWARD-PEDS)		Studie zur Untersuchung Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit/Verträglichkeit von Dulaglutid bei pädiatrischen Patienten mit T2DM.
H9X-FR-O001 REALIST	nein	ja	laufend	52 Wochen	<u>Dula</u> : Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s.c.) + diätetische Maßnahmen <u>Diätetische Maßnahmen alleine</u>
H9X-JE-GBGF	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	<u>Dula</u> : Dulaglutid (0,75 mg, q. wk., s.c.) für 52 Wochen + Insulin +/- OAD (nicht näher definiert) <u>Placebo</u> : Placebo (q. wk., s.c.) für 16 Wochen + Insulin +/- OAD (nicht näher definiert) Nach 16 Wochen, Dulaglutid (0,75 mg, q. wk., s.c.) für 36 Wochen

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-JE-GBGK	nein	ja	abgeschlossen	ca. 10 Wochen	<u>Dula</u> : Dulaglutid 0,75 mg, q. wk., s.c.) für 4 Wochen, 4-6 Wochen Auswaschphase, gefolgt von Placebo (q. wk., s.c.) für 4 Wochen <u>Placebo</u> : Placebo (q. wk., s.c.) für 4 Wochen, 4-6 Wochen Auswaschphase, gefolgt von Dulaglutid 0,75 mg, q. wk., s.c.) für 4 Wochen
H9X-MC-GBGJ	nein	ja	abgeschlossen	18 Wochen	<u>Dula</u> : Dulaglutid (1,5 mg, 3,0 mg, 4,5 mg q. wk., s.c.) + Metformin <u>Placebo</u> : Placebo (q. wk., s.c.) + Metformin
I8F-MC-GPGB	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	<u>Dula</u> : Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s.c.) <u>Tirzepatid</u> : Tirzepatid (1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg q. wk., s.c.) <u>Placebo</u> : Placebo (q. wk., s.c.)
I8F-JE-GPGO	ja	ja	laufend	52 Wochen	<u>Dula</u> : Dulaglutid (0,75 mg, q. wk., s.c.) <u>Placebo</u> : Placebo (q. wk., s.c.) <u>Tirzepatid</u> : Tirzepatid (5 mg, 10 mg, 15 mg, q. wk., s.c.)
I8F-MC-GPGA	nein	ja	abgeschlossen	14 Wochen	<u>Dula</u> : Dulaglutid (0,75 mg, q. wk., s.c.) <u>Tirzepatid</u> : Tirzepatid in unterschiedlichen Dosierungen
ED: Einzeldosis; mg: Milligramm; µg: Mikrogramm; OAD: Orale(s) Antidiabetikum (Antidiabetika); q. d.: 1x täglich; q. wk.: 1x wöchentlich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: Subkutan; SGLT 2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; tgl.: Täglich					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-4 hat den Stand 18.11.2019.

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 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
H9X-CR-GBDK	A3, Vergleichstherapie
H9X-EW-GBDM	A6, Studiendauer
H9X-EW-GBDL	A6, Studiendauer
H9X-JE-GBCB	A6, Studiendauer
H9X-JE-GBCG	A2, Intervention
H9X-JE-GBCL	A6, Studiendauer
H9X-JE-GBCZ	A6, Studiendauer
H9X-JE-GBDP	A2, Intervention
H9X-JE-GBDY	A3, Vergleichstherapie
H9X-MC-GBCA	A6, Studiendauer
H9X-MC-GBCD	A6, Studiendauer
H9X-MC-GBCI	A6, Studiendauer
H9X-MC-GBCJ EGO	A6, Studiendauer
H9X-MC-GBCK	A6, Studiendauer
H9X-MC-GBCT	A6, Studiendauer
H9X-MC-GBDA AWARD-1	A3, Vergleichstherapie
H9X-MC-GBDB AWARD-2	A2, Intervention
H9X-MC-GBDC AWARD-3	A2, Intervention
H9X-MC-GBDD AWARD-4	A2, Intervention
H9X-MC-GBCF AWARD-5	A3, Vergleichstherapie

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
H9X-MC-GBDX AWARD-7	A2, Intervention
H9X-MC-GBDG AWARD-8	A3, Vergleichstherapie
H9X-MC-GBDI AWARD-9	A2, Intervention
H9X-MC-GBGE AWARD-10	A3, Vergleichstherapie
H9X-MC-GBGL AWARD-11	A3, Vergleichstherapie
H9X-MC-GBDJ REWIND	A3, Vergleichstherapie
H9X-MC-GBDN	A3, Vergleichstherapie
H9X-MC-GBDW	A6, Studiendauer
H9X-MC-GBGC AWARD-PEDS	A1, Patientenpopulation
H9X-MC-GBGB	A1, Patientenpopulation
H9X-FR-O001 REALIST	A7, Publikationstyp
H9X-JE-GBGF	A2, Intervention
H9X-JE-GBGK	A6, Studiendauer
H9X-MC-GBGJ	A6, Studiendauer
I8F-MC-GPGB	A3, Vergleichstherapie
I8F-JE-GPGO	A3, Vergleichstherapie
I8F-MC-GPGA	A6, Studiendauer
Anmerkung: Bei Vorliegen mehrerer Ausschlussgründe wurde jeweils nur eine Begründung für die Nichtberücksichtigung der jeweiligen Studie aufgeführt.	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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.

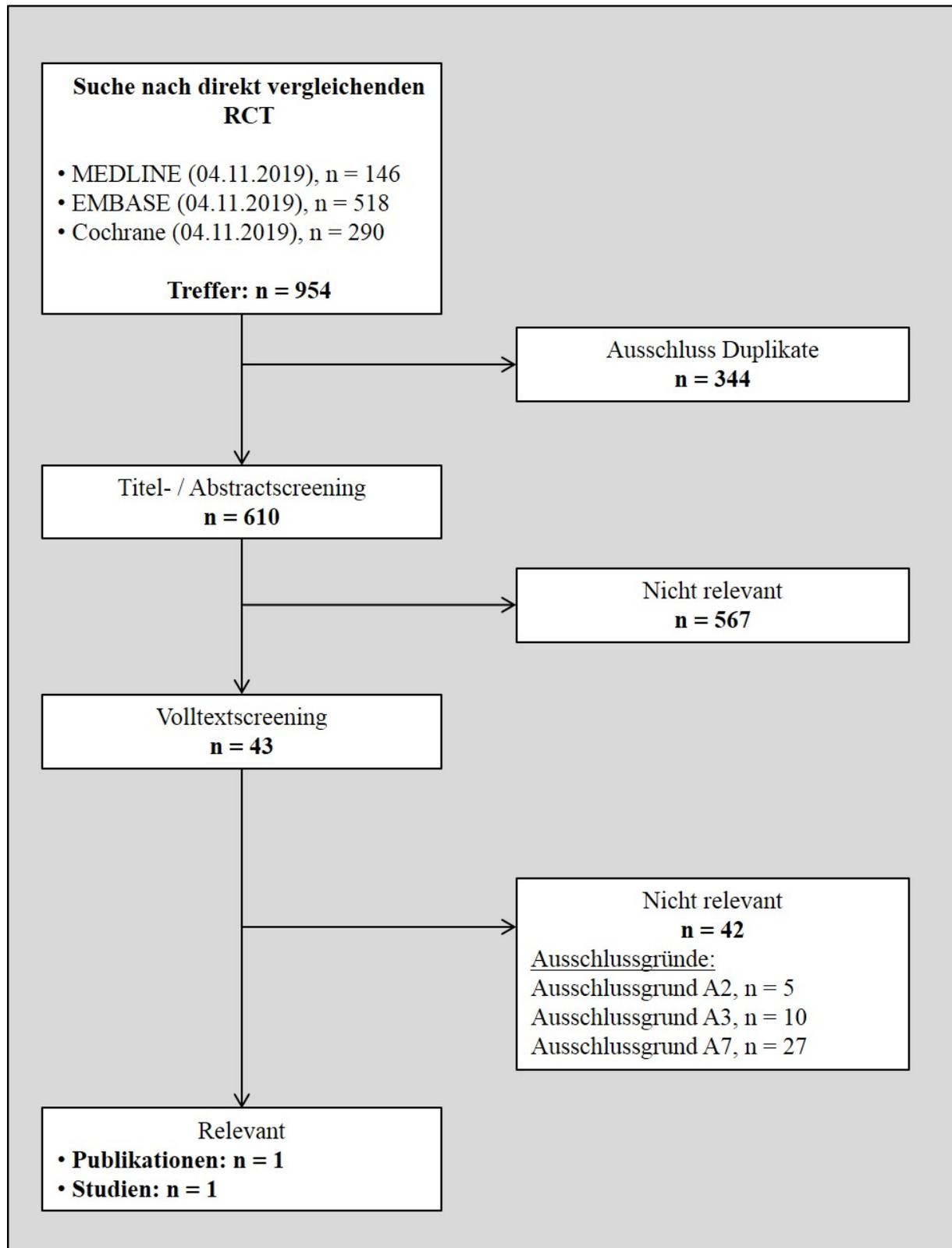


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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 4-4) 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 4-6: 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)
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	clinicaltrials.gov [23-24] EU-CTR [25-26] PharmNet.Bund [27-28] ICTRP Search Portal der WHO [29]	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>EU: Europäische Union; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: World Health Organization</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 Information in Tabelle 4-6 hat den Stand 05.11.2019.

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 4-7: 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])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	ja	ja	nein	ja [22]	ja [23-29]	ja [30] ^d

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: In der bibliographischen Literaturrecherche ergaben sich Treffer, die auf Einträge in Studienregistern verweisen. Diese werden hier nicht separat angegeben.

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Darstellung der für die Nutzenbewertung relevanten Subpopulation der Studie AWARD-6

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine Studie (AWARD-6) zum Vergleich von Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) eingeschlossen.

Die vom G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegte zVT lautet „Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimепirid) oder Metformin + Empagliflozin oder

Metformin + Liraglutid²² oder Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist“ [2].

Die im Vergleichsarm der Studie AWARD-6 eingesetzte Therapie (Liraglutid + Metformin) entspricht der durch den G-BA festgelegten zVT für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [2]. Die Studienpopulation der Studie AWARD-6 bestand aber nicht ausschließlich aus Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, sondern auch aus Patienten ohne eine solche Erkrankung. Dementsprechend war eine Neuauswertung der Studie AWARD-6 für die vorliegende Nutzenbewertung nötig. Bei dieser Neuauswertung wurde eine Subpopulation gebildet, die der Definition von manifester kardiovaskulärer Erkrankung entspricht. Diese Definition orientierte sich bei den Neuauswertungen an den entsprechenden Einschlusskriterien der kardiovaskulären Langzeitstudie REWIND (siehe Modul 4E), soweit diese in der Studie AWARD-6 erhoben wurden. Bei den Patienten der zu bildenden Subpopulation der Studie AWARD-6 musste, gemäß den Angaben im entsprechenden Prüfbogen, mind. eines der nachfolgenden Ereignisse vor Studienbeginn stattgefunden haben:

- Myokardinfarkt
- Schlaganfall
- Koronare Revaskularisation
- Karotis-Revaskularisation
- Arterielle Revaskularisation der unteren Extremitäten
- Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris

Die so gebildete Subpopulation wird nachfolgend als „ECVD“ („Established Cardio Vascular Disease“)-Population bezeichnet und entsprechend im vorliegenden Dokument gekennzeichnet. Die ECVD-Population umfasst 20 Patienten im Dulaglutid-Arm und 24 Patienten im Liraglutid-Arm.

²² Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes In Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

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.

In der nachfolgenden Tabelle 4-8 werden allgemeine Charakteristika der Studie AWARD-6 dargestellt.

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

Tabelle 4-8: 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
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	RCT, Phase-III, open-label, parallel, kontrolliert (26 Behandlungswochen), multizentrisch (in 62 Studienzentren in 10 Ländern)	Erwachsene T2DM Patienten, die trotz angepasster Ernährung und körperlicher Aktivitäten, die Met als Monotherapie (≥ 3 Monate stabile Dosierung von ≥ 1.500 mg/Tag) bekamen und einen HbA _{1c} -Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10,0\%$ zu V1 hatten.	Randomisiert: n=599 Dulaglutid 1,5 mg: n=299 Liraglutid 1,8 mg: n=300	<i>Screening und Lead-in-Phase:</i> 2 Wochen Behandlungsphase: 26 Wochen <i>Follow-up-Phase:</i> 4 Wochen	International (Deutschland, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Slowakei, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika). 07/2012 – 11/2013	Primärer Endpunkt: HbA _{1c} -Änderung in Woche 26 im Vergleich zum Ausgangswert Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte: Mortalität* Blutglukosekontrolle – HbA _{1c} -Wert Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI Kardiovaskuläre Morbidität* Zerebrovaskuläre Morbidität* Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität* Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit/Verträglichkeit/ Nebenwirkungen
<p>* Im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse, System Organ Class (SOC) für kardiale bzw. zerebrale Ereignisse.</p> <p>BMI: Body Mass Index; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; Met: Metformin; mg: Milligramm; n: Zahl der randomisierten Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; V: Visite</p>						

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

In der nachfolgenden Tabelle 4-9 werden die Interventionen der Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) dargestellt.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dulaglutid	Liraglutid	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	<p>≥1.500 mg, Metformin, täglich, oral</p> <p>+</p> <p>1,5 mg Dulaglutid, 1x wöchentlich., s.c.</p>	<p>≥1.500 mg, Metformin, täglich, oral</p> <p>+</p> <p>1,8 mg Liraglutid, 1x täglich, s.c.</p>	<p><u>Screening/Lead-In-Phase: V 1 – V 3</u> Durchführung der Eingangsuntersuchungen.</p> <p><u>Behandlungsphase, 26 Wochen, von V 3 – 10:</u> Dulaglutid wurde fortlaufend 1x wöchentlich s.c. injiziert.</p> <p><u>Liraglutid-Titration</u> Initiation: 0,6 mg Liraglutid, s.c. für 1 Woche Erhöhung: 1,2 mg Liraglutid, s.c. für 1 Woche Final: 1,8 mg Liraglutid, s.c., bis zum Ende der Behandlungsphase</p> <p><u>Follow-Up-Phase, 4 Wochen, V 17 (LV30)</u> Die Wahl des Behandlungsregimes wurde durch den behandelnden Arzt vorgeschlagen, wobei GLP-1- Rezeptoragonisten und DPP-4-Hemmer ausgeschlossen wurden</p>
<p>DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; LV30: Safety follow-up visit 30 days after the last study visit; Met: Metformin; mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: Subkutan; V:Visite</p>			

In der nachfolgenden Tabelle 4-10 werden die Charakteristika der Studienpopulation der Studie AWARD-6; ECVD-Population dargestellt.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population)

Parameter	Dulaglutid 1,5 mg (N=20)	Liraglutid 1,8 mg (N=24)
Alter (Jahre)		
N	20	24
Mittelwert (SD)	62,2 (5,8)	59,5 (7,8)
Altersklasse (n [%])		
N	20	24
<65 Jahre	13 (65,0)	19 (79,2)
≥65 Jahre	7 (35,0)	5 (20,8)
Geschlecht (n [%])		
N	20	24
Weiblich	4 (20,0)	3 (12,5)
Männlich	16 (80,0)	21 (87,5)
Ethnie (n [%])		
N	20	24
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	5 (25,0)	4 (16,7)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	15 (75,0)	20 (83,3)
Abstammung (n [%])		
N	20	24
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch	1 (5,0)	1 (4,2)
Mehrere	0 (0,0)	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner	0 (0,0)	0 (0,0)
Weiß	19 (95,0)	23 (95,8)
Land (n [%])		
N	20	24
Tschechien	3 (15,0)	3 (12,5)
Deutschland	3 (15,0)	3 (12,5)
Ungarn	0 (0,0)	2 (8,3)
Mexiko	0 (0,0)	0 (0,0)
Polen	2 (10,0)	2 (8,3)
Puerto Rico	0 (0,0)	1 (4,2)

Parameter	Dulaglutid 1,5 mg (N=20)	Liraglutid 1,8 mg (N=24)
Rumänien	0 (0,0)	3 (12,5)
Slowakei	1 (5,0)	1 (4,2)
Spanien	3 (15,0)	4 (16,7)
Vereinigte Staaten von Amerika	8 (40,0)	5 (20,8)
Körpergewicht (kg)		
N	20	24
Mittelwert (SD)	98,1 (13,9)	95,9 (16,6)
Body Mass Index (kg/m²)		
N	20	24
Mittelwert (SD)	33,5 (3,7)	32,9 (4,5)
Body Mass Index-Kategorie (Median=32,9 kg/m²) (n [%])		
N	20	24
<Median BMI (kg/m ²)	8 (40,0)	14 (58,3)
≥Median BMI (kg/m ²)	12 (60,0)	10 (41,7)
HbA_{1c} (%)		
N	20	24
Mittelwert (SD)	7,9 (0,8)	7,9 (0,6)
HbA_{1c}-Kategorie (n [%])		
N	20	24
≤8,5%	16 (80,0)	20 (83,3)
>8,5%	4 (20,0)	4 (16,7)
Diabetesdauer (Jahre)		
N	20	24
Mittelwert (SD)	9,1 (7,6)	6,9 (6,3)
Diabetesdauer-Kategorie (Jahre) (Median=6,0 Jahre) (n [%])		
N	20	24
<Median	7 (35,0)	12 (50,0)
≥Median	13 (65,0)	12 (50,0)
Gegenwärtiger Alkoholkonsum (n [%])		
N	20	24
Ja	7 (35,0)	5 (20,8)
Nein	13 (65,0)	19 (79,2)
Gegenwärtiger Tabakkonsum (n [%])		
N	20	23

Parameter	Dulaglutid 1,5 mg (N=20)	Liraglutid 1,8 mg (N=24)
Ja	3 (15,0)	4 (17,4)
Nein	17 (85,0)	19 (82,6)
Begleitmedikation (n [%])		
Antihypertensiva	19 (95,0)	21 (87,5)
ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptorblocker	12 (60,0)	18 (75,0)
ACE-Inhibitoren	10 (50,0)	14 (58,3)
Angiotensin-Rezeptorblocker	2 (10,0)	5 (20,8)
Antiadrenerge Arzneimittel	1 (5,0)	4 (16,7)
Beta-Blocker	15 (75,0)	15 (62,5)
Calciumkanal-Blocker	5 (25,0)	6 (25,0)
Diuretika	13 (65,0)	11 (45,8)
Renin-Inhibitoren	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
Lipidsenker	16 (80,0)	19 (79,2)
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer	16 (80,0)	17 (70,8)
Niacin	0 (0,0)	1 (4,2)
Fibrate	1 (5,0)	4 (16,7)
Gallensäurebinder	1 (5,0)	0 (0,0)
Cholesterin-Resorptionshemmer	1 (5,0)	0 (0,0)
Blutverdünnende Wirkstoffe	16 (80,0)	21 (87,5)
Aspirin	14 (70,0)	16 (66,7)
Thrombozytenaggregations-Hemmer	3 (15,0)	10 (41,7)
Vitamin-K-Antagonisten	1 (5,0)	2 (8,3)
Antithrombotika	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
Antiinflammatorische Arzneimittel	5 (25,0)	2 (8,3)
Nichtsteroidale Antirheumatika	5 (25,0)	2 (8,3)
COX-2-Inhibitoren	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
Kardiale Medikation	6 (30,0)	3 (12,5)
Inotrope Substanzen	0 (0,0)	0 (0,0)
Antiarrhythmika	1 (5,0)	0 (0,0)
Stimulanzien	1 (5,0)	1 (4,2)
Vasodilatoren (Nitrate & andere)	0 (0,0)	2 (8,3)

Parameter	Dulaglutid 1,5 mg (N=20)	Liraglutid 1,8 mg (N=24)
Andere	5 (25,0)	1 (4,2)
ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; BMI: Body Mass Index; COX-2: Cyclooxygenase-2; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; HbA _{1c} : Glykosyliertes Hämoglobin; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die Charakteristika der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 waren zwischen den Studienarmen vergleichbar.

In der nachfolgenden Tabelle 4-11 werden manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren der Studienpopulation der Studie AWARD-6; ECVD-Population dargestellt.

Tabelle 4-11: Manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population)

Parameter	Dulaglutid 1,5 mg (N=20)	Liraglutid 1,8 mg (N=24)
Hypertonie (n [%])		
Ja	19 (95,0)	20 (83,3)
Nein	1 (5,0)	4 (16,7)
Diabetische Dyslipidämie (n [%])		
Ja	17 (85,0)	19 (79,2)
Nein	3 (15,0)	5 (20,8)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (n [%])		
Ja	3 (15,0)	4 (16,7)
Nein	17 (85,0)	20 (83,3)
Vorhofflimmern (n [%])		
Ja	3 (15,0)	1 (4,2)
Nein	17 (85,0)	23 (95,8)
Retinopathie (n [%])		
Ja	2 (10,0)	0 (0,0)
Nein	18 (90,0)	24 (100,0)
Vorangegangener Myokardinfarkt (n [%])		
Ja	9 (45,0)	12 (50,0)
Nein	11 (55,0)	12 (50,0)

Parameter	Dulaglutid 1,5 mg (N=20)	Liraglutid 1,8 mg (N=24)
Vorangegangene koronare Revaskularisation (n [%])		
Ja	11 (55,0)	10 (41,7)
Nein	9 (45,0)	14 (58,3)
Vorangegangene Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris (n [%])		
Ja	4 (20,0)	2 (8,3)
Nein	16 (80,0)	22 (91,7)
Vorangegangene Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz (n [%])		
Ja	2 (10,0)	1 (4,2)
Nein	18 (90,0)	23 (95,8)
Vorangegangener Schlaganfall (n [%])		
Ja	3 (15,0)	7 (29,2)
Nein	17 (85,0)	17 (70,8)
Vorangegangene arterielle Revaskularisation der unteren Extremitäten (n [%])		
Ja	0 (0,0)	2 (8,3)
Nein	20 (100,0)	22 (91,7)
Vorangegangene Karotis-Revaskularisation (n [%])		
Ja	0 (0,0)	2 (8,3)
Nein	20 (100,0)	22 (91,7)
Vorangegangene TIA (n [%])		
Ja	1 (5,0)	3 (12,5)
Nein	19 (95,0)	21 (87,5)
Koronare Herzkrankheit (n [%])		
Ja	12 (60,0)	8 (33,3)
Nein	8 (40,0)	16 (66,7)
Koronare Herzkrankheit in Familienanamnese (n [%])		
Ja	7 (35,0)	4 (16,7)
Nein	11 (55,0)	17 (70,8)
Unbekannt	2 (10,0)	3 (12,5)

Parameter	Dulaglutid 1,5 mg (N=20)	Liraglutid 1,8 mg (N=24)
Zerebrovaskuläre Erkrankungen in Familienanamnese (n [%])		
Ja	3 (15,0)	0 (0,0)
Nein	14 (70,0)	21 (87,5)
Unbekannt	3 (15,0)	3 (12,5)
ECVD: Established Cardio Vascular Disease; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TIA: Transitorische Ischämische Attacke		

Die Charakteristika der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 bezüglich manifester kardiovaskulärer Erkrankungen und kardiovaskulärer Risikofaktoren waren zwischen den Studienarmen vergleichbar.

In der nachfolgenden Tabelle 4-11 werden die Metformin-Dosis und zugehörige Veränderungen in ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 dargestellt.

Tabelle 4-12: Metformin-Dosis und zugehörige Veränderungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population)

Studienarm	Metformin-Dosis zu Baseline	Metformin-Dosis zu Studienende (Anzahl (%) Patienten)		
		<1.500 mg	≥1.500 mg bis 2.000 mg	>2.000 mg
Dulaglutid 1,5 mg (N=20)	<1.500 mg	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	≥1.500 mg bis 2.000 mg	0 (0%)	15 (75,0%)	1 (5,0%)
	>2.000 mg	0 (0%)	0 (0%)	4 (20,0%)
	Gesamt	0 (0%)	15 (75,0%)	5 (25,0%)
Liraglutid 1,8 mg (N=24)	<1.500 mg	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	≥1.500 mg bis 2.000 mg	0 (0%)	17 (70,8%)	0 (0%)
	>2.000 mg	0 (0%)	0 (0%)	7 (29,2%)
	Gesamt	0 (0%)	17 (70,8%)	7 (29,2%)
	N	verringert	unverändert	erhöht
Dulaglutid 1,5 mg (N=20)	20	0 (0%)	19 (95,0%)	1 (5,0%)
Liraglutid 1,8 mg (N=24)	24	0 (0%)	24 (100%)	0 (0%)
ECVD: Established Cardio Vascular Disease; mg: Milligramm; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Die Metformin-Dosis und zugehörige Veränderungen in der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 waren zwischen den Studienarmen vergleichbar.

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

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

AWARD-6 ist eine multizentrische, (1:1) randomisierte, offene, parallele, kontrollierte, 26-wöchige Phase-III-Studie. Die Studie diente der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich im Vergleich zu Liraglutid 1,8 mg einmal täglich.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM die trotz Metformintherapie (≥ 1.500 mg/Tag und stabile Dosis über 3 Monate) zusammen mit Diät und körperlicher Aktivitäten eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen.

Die Studie bestand nach der Patientenselektion (Screening/Lead-in, Visite 1-3) aus zwei Studienphasen, einer 26-wöchigen Behandlungsphase und einer vierwöchigen Nachverfolgungsphase (Follow-up-Phase). Beim Screening/Lead-In wurden die Patienten auf Erfüllung der Einschlusskriterien ausgewählt. Während der Behandlungsphase erhielten Patienten des Liraglutid-Behandlungsarms zunächst eine Woche lang Liraglutid 0,6 mg, anschließend eine Woche Liraglutid 1,2 mg und ab der dritten Woche bis zum Ende der Behandlungsphase die höchste zugelassene Dosis von 1,8 mg Liraglutid. Alle Patienten erhielten begleitend mind. 1.500 mg Metformin täglich. Die Follow-up-Phase diente der Erhebung sicherheitsbezogener Parameter nach Absetzen der Studienmedikation.

Insgesamt wurden 599 Patienten mit T2DM in die zwei Behandlungsarme randomisiert (Dulaglutid 1,5 mg: 300, Liraglutid 1,8 mg: 299 Patienten). Die Wirksamkeits- und Sicherheits-Auswertung der Studie im Studienbericht erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die ITT-Population enthielt alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Da es keinen Patienten gab, der randomisiert aber nicht behandelt wurde, entsprach die ITT-Population der Population aller randomisierten Patienten (N=599).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Subpopulation der ITT-Population mit kardiovaskulärer Vorerkrankung gebildet und ausgewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Die Patienten des Dulaglutid-Behandlungsarms erhielten einmal wöchentlich Dulaglutid 1,5 mg (s.c.). Die Patienten des Vergleichsarms erhielten Liraglutid 1,8 mg (1x täglich s.c.). Alle Patienten erhielten begleitend mind. 1.500 mg Metformin (1x täglich oral).

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 4-13: 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			
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung erfolgte mittels „Interactive voice response system (IVRS)“. Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, allerdings führt eine nicht vorhandene Verblindung aufgrund optischer Unterschiede bzw. unterschiedlicher Therapiekonzepte der Studienmedikationen nicht zu einer Abstufung der Qualitätsbewertung der Studie [12]. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/-kategorie	H9X-MC-GBDE (AWARD-6)
Mortalität	
Gesamtmortalität	ja
Morbidität	
HbA _{1c} -Wert	ja
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
APPADL / IW-ADL	ja
IW-SP	ja
Nebenwirkungen	
Hypoglykämien	
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien	ja
Schwere Hypoglykämien	ja
Unerwünschte Ereignisse*	ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	ja
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
Akute Pankreatitis	ja
C-Zell-Hyperplasie und C-Zell Neoplasien	ja
Kardiovaskuläre Ereignisse	ja
Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit	ja
*: In dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ können auch nicht patientenrelevante Ereignisse (z. B. Veränderungen von Laborparametern) enthalten sein, weshalb dieser lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird.	
APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HbA _{1c} : Glykosyliertes Hämoglobin; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; IW-ADL: Impact of Weight on Activities of Daily Living; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunkzebene 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 4-15: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Todesfälle erfasst im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse. • Todesfälle wurden von einem externen, von Lilly unabhängigen Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise, adjudiziert. • Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde von einem externen, von Lilly unabhängigen Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise, adjudiziert. Das Intention to Treat (ITT)-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Liraglutid	Dulaglutid vs. Liraglutid		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Gesamtmortalität	0 / 20 (0,0)	0 / 24 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.

ARR: Absolute Risikoreduktion; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; KI: Konfidenzintervall;
N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: Nicht evaluierbar;
OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

In der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 trat weder im Dulaglutid- noch im Liraglutid-Arm ein Todesfall auf.

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.

Nicht zutreffend, da der Studienpool des hier betrachteten Anwendungsgebiets nur eine Studie enthält (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4). Dies gilt für alle weiteren Endpunkte entsprechend.

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.

4.3.1.3.1.2 HbA_{1c}-Wert – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von „HbA_{1c}-Wert“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HbA_{1c}-Wertes zwischen Baseline und den Messzeitpunkten 8, 12 und 26 Wochen (MMRM, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). • Die Bestimmung der HbA_{1c}-Werte erfolgte in einem Zentrallabor.
HbA _{1c} : Glykosyliertes Hämoglobin; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure	

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „HbA_{1c}-Wert“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
HbA _{1c} : Glykosyliertes Hämoglobin; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings handelt es sich hierbei um einen Laborparameter, bei dem eine subjektive Interpretation ausgeschlossen ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „HbA_{1c}-Wert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „HbA_{1c}-Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

HbA _{1c} [%]	Dulaglutid (N=20)		Liraglutid (N=24)		Dulaglutid vs. Liraglutid
	Mittelwert (SD)	Mittelwert* der Veränderung (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert* der Veränderung (SE)	Mittelwert-Differenz* der Veränderung [95%-KI] p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Baseline	7,88 (0,79)		7,85 (0,64)		
Woche 8	7,00 (0,79)	-1,11 (0,14)	7,13 (0,68)	-0,82 (0,11)	-0,29 [-0,63;0,04] 0,087 -0,49 [-1,08;0,11]
Woche 12	6,86 (0,82)	-1,24 (0,16)	6,88 (0,81)	-1,08 (0,14)	-0,17 [-0,57;0,24] 0,410 -0,24 [-0,84;0,36]
Woche 26	6,70 (1,01)	-1,40 (0,19)	6,63 (0,59)	-1,34 (0,18)	-0,06 [-0,58;0,45] 0,800 -0,08 [-0,69;0,54]
<p>* MMRM mit Restricted Maximum Likelihood (REML)-Methode und Behandlung, Land, Visite und Interaktion aus Behandlung*Visite als feste Effekte, Wert zu Baseline als Kovariate und Patient als zufälliger Effekt. Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.</p> <p>ECVD: Established Cardio Vascular Disease; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>					

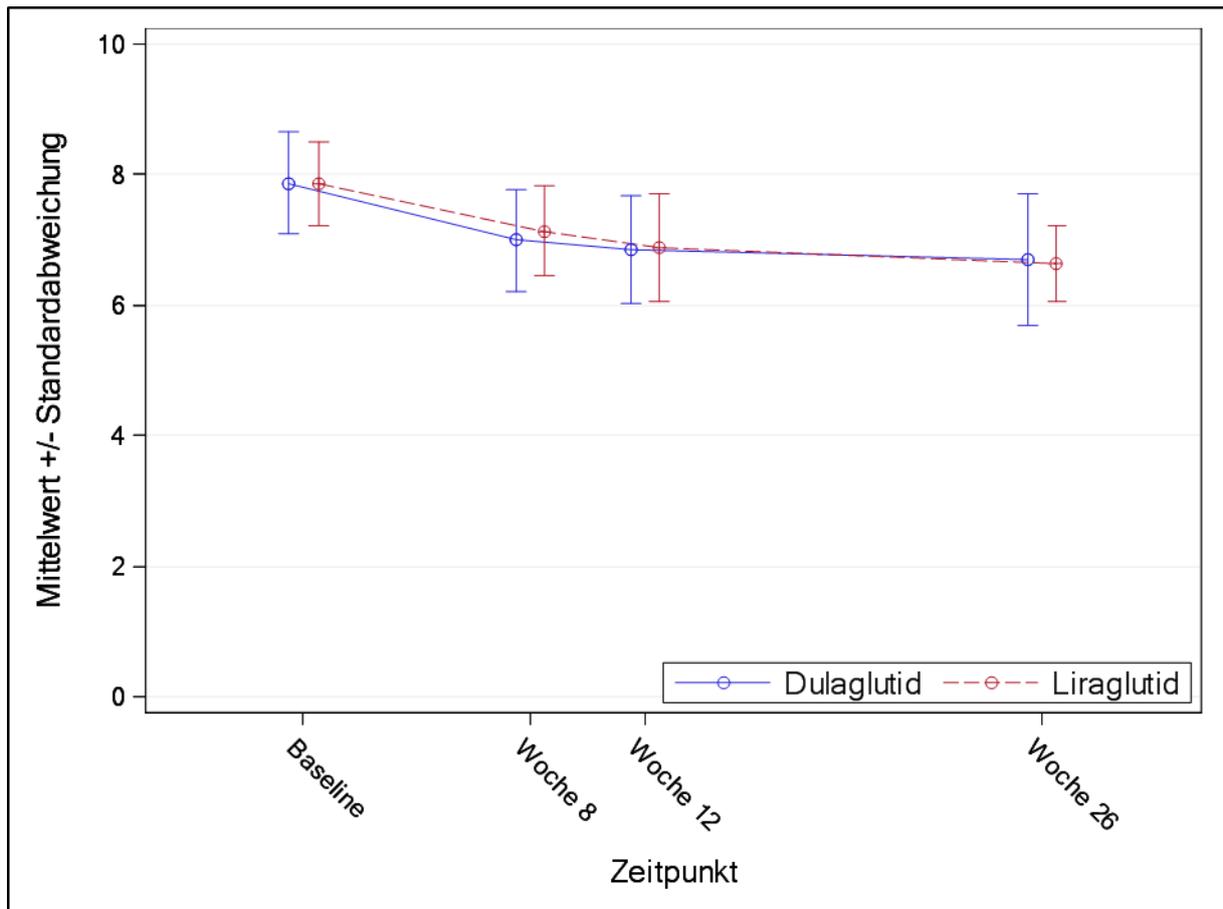


Abbildung 4-2: Zeitverlauf für „HbA_{1c}-Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

ECVD: Established Cardio Vascular Disease; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin;

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

In der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „HbA_{1c}-Wert“ zu keinem der Beobachtungszeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Änderung des HbA_{1c}-Wertes zwischen Dulaglutid und Liraglutid (Mittelwert-Differenz zu Woche 26: -0,06 [-0,58;0,45]; p=0,800).

4.3.1.3.1.3 Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des EQ-5D VAS-Wertes (von 0 [schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand] bis 100 [besten vorstellbarer Gesundheitszustand]) zwischen Baseline und den Messzeitpunkten 12 und 26 Wochen (ANCOVA mit LOCF, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). • Die patientenberichteten Fragebögen wurden von den Patienten ausgefüllt, bevor mit dem Studienpersonal über den medizinischen Zustand oder Fortschritt in der Studie diskutiert wurde und vor jeglicher anderen studienbezogenen Maßnahme.
ANCOVA: Analysis of Covariance; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; LOCF: Last Observation Carried Forward; VAS: Visuelle Analogskala	

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige

Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

EQ-5D VAS	Dulaglutid (N=20)		Liraglutid (N=24)		Dulaglutid vs. Liraglutid
	Mittelwert (SD)	Mittelwert* der Veränderung (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert* der Veränderung (SE)	Mittelwert-Differenz* der Veränderung [95%-KI] p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Baseline	70,80 (20,32)		78,00 (14,02)		
Woche 12	81,30 (12,15)	6,81 (3,33)	78,87 (13,75)	3,66 (2,89)	3,14 [-4,59;10,88] 0,414 0,22 [-0,37;0,81]
Woche 26	82,15 (17,23)	5,24 (4,16)	80,52 (15,75)	2,35 (3,60)	2,89 [-6,77;12,55] 0,546 0,16 [-0,43;0,75]

* ANCOVA mit Behandlung, Land und HbA_{1c}-Stratum als feste Effekte und Wert zu Baseline als Kovariate (LOCF).
ANCOVA: Analysis of Covariance; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ (ohne Imputation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

EQ-5D VAS	Dulaglutid (N=20)		Liraglutid (N=24)	
	n	Mittelwert (SD)	n	Mittelwert (SD)
Baseline	20	70,80 (20,32)	24	78,00 (14,02)
Woche 12	20	81,30 (12,15)	21	78,76 (14,06)
Woche 26	20	82,15 (17,23)	20	80,60 (16,63)

ECVD: Established Cardio Vascular Disease; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala

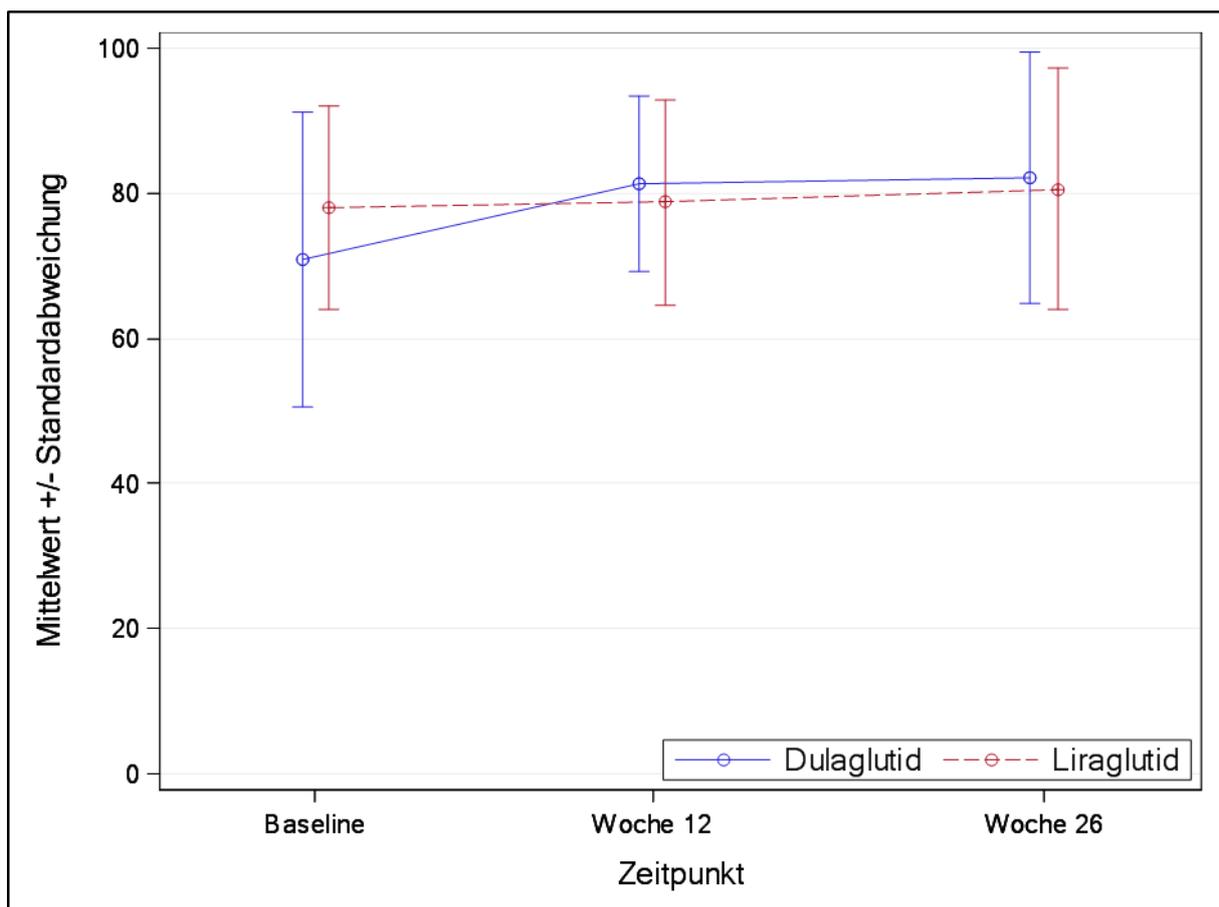


Abbildung 4-3: Zeitverlauf für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ (ohne Imputation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

ECVD: Established Cardio Vascular Disease; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

In der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ zu keinem der Beobachtungszeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Liraglutid (Mittelwert-Differenz zu Woche 26: 2,89 [-6,77;12,55]; p=0,546).

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels APPADL / IW-ADL – RCT

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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels APPADL / IW-ADL“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des APPADL / IW-ADL-Wertes zwischen Baseline und den Messzeitpunkten 12 und 26 Wochen (ANCOVA mit LOCF, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). • 7 Einzelscores von jeweils 1 (nicht fähig eine Tätigkeit auszuführen) bis 5 (keine Schwierigkeiten eine Tätigkeit auszuführen). • Gesamtscore wird aus der Summe der Einzelscores gebildet und reicht von 7 bis 35. • Die patientenberichteten Fragebögen wurden von den Patienten ausgefüllt, bevor mit dem Studienpersonal über den medizinischen Zustand oder Fortschritt in der Studie diskutiert wurde und vor jeglicher anderen studienbezogenen Maßnahme.
ANCOVA: Analysis of Covariance; APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; IW-ADL: Impact of Weight on Activities of Daily Living; LOCF: Last Observation Carried Forward	

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels APPADL / IW-ADL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; ITT: Intention to Treat; IW-ADL: Impact of Weight on Activities of Daily Living; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels APPADL / IW-ADL“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels APPADL / IW-ADL“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

APPADL / IW-ADL	Dulaglutid (N=20)		Liraglutid (N=24)		Dulaglutid vs. Liraglutid
	Mittelwert (SD)	Mittelwert* der Veränderung (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert* der Veränderung (SE)	Mittelwert-Differenz* der Veränderung [95%-KI] p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Baseline	24,40 (7,78)		27,21 (6,11)		
Woche 12	26,95 (6,57)	0,94 (1,48)	27,78 (6,42)	0,82 (1,30)	0,12 [-3,31;3,55] 0,944 0,02 [-0,57;0,61]
Woche 26	28,30 (6,81)	3,23 (1,43)	27,65 (5,91)	1,36 (1,25)	1,88 [-1,43;5,18] 0,256 0,30 [-0,29;0,89]

* ANCOVA mit Behandlung, Land und HbA_{1c}-Stratum als feste Effekte und Wert zu Baseline als Kovariate (LOCF).

ANCOVA: Analysis of Covariance; APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; IW-ADL: Impact of Weight on Activities of Daily Living; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels APPADL / IW-ADL“ (ohne Imputation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

IW-ADL	Dulaglutid (N=20)		Liraglutid (N=24)	
	n	Mittelwert (SD)	n	Mittelwert (SD)
Baseline	20	24,40 (7,78)	24	27,21 (6,11)
Woche 12	20	26,95 (6,57)	21	27,86 (6,73)
Woche 26	19	28,32 (6,99)	20	27,80 (6,35)

APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; ECVD: Established Cardio Vascular Disease;
 IW-ADL: Impact of Weight on Activities of Daily Living; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse;
 RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

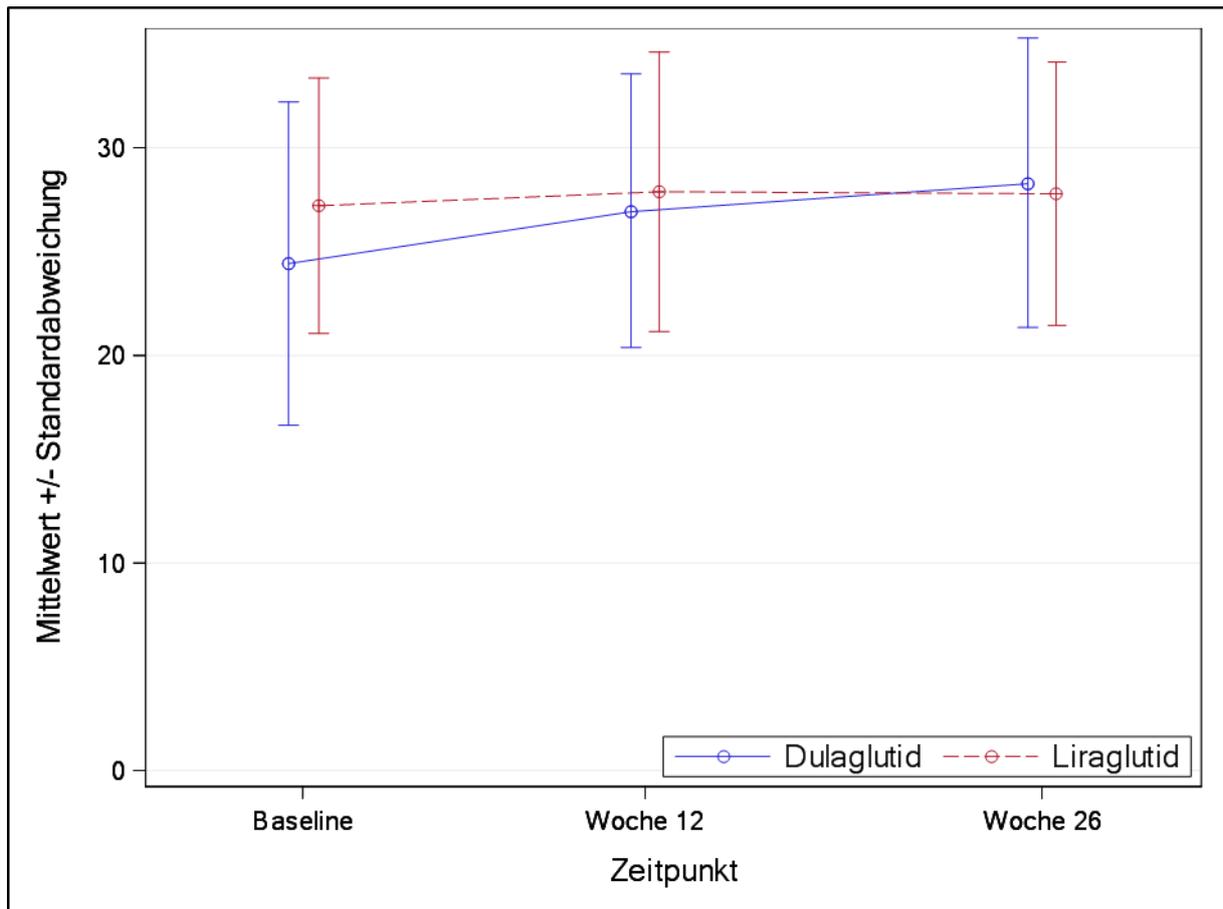


Abbildung 4-4: Zeitverlauf für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels APPADL / IW-ADL“ (ohne Imputation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

APPADL: Ability of Perform Physical Activities of Daily Living; ECVD: Established Cardiovascular Disease; IW-ADL: Impact of Weight on Self-Perception; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

In der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels APPADL / IW-ADL“ zu keinem der Beobachtungszeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Liraglutid (Mittelwert-Differenz zu Woche 26: 1,88 [-1,43;5,18]; $p=0,256$).

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels IW-SP – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels IW-SP“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des IW-SP-Wertes zwischen Baseline und den Messzeitpunkten 12 und 26 Monaten (ANCOVA mit LOCF, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). • 3 Einzelscores von 1 (hoher Einfluss des Körpergewichts auf Selbstwahrnehmung) bis 5 (kein Einfluss des Körpergewichts auf Selbstwahrnehmung). • Gesamtscore wird aus der Summe der Einzelscores gebildet und reicht von 3 bis 15. • Die patientenberichteten Fragebögen wurden von den Patienten ausgefüllt, bevor mit dem Studienpersonal über den medizinischen Zustand oder Fortschritt in der Studie diskutiert wurde und vor jeglicher anderen studienbezogenen Maßnahme.
ANCOVA: Analysis of Covariance; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; LOCF: Last Observation Carried Forward	

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels IW-SP“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to Treat; IW-SP; Impact of Weight on Self-Perception; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige

Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels IW-SP“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels IW-SP“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

IW-SP	Dulaglutid (N=20)		Liraglutid (N=24)		Dulaglutid vs. Liraglutid
	Mittelwert (SD)	Mittelwert* der Veränderung (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert* der Veränderung (SE)	Mittelwert-Differenz* der Veränderung [95%-KI] p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Baseline	10,00 (3,84)		11,21 (3,82)		
Woche 12	10,63 (3,59)	0,22 (0,74)	12,04 (2,99)	1,20 (0,64)	-0,97 [-2,65;0,70] 0,245 -0,30 [-0,90;0,30]
Woche 26	12,11 (3,28)	1,07 (0,73)	12,52 (2,79)	1,26 (0,64)	-0,19 [-1,85;1,48] 0,821 -0,06 [-0,65;0,54]

* ANCOVA mit Behandlung, Land und HbA_{1c}-Stratum als feste Effekte und Wert zu Baseline als Kovariate (LOCF).
ANCOVA: Analysis of Covariance; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels IW-SP“ (ohne Imputation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

IW-SP	Dulaglutid (N=20)		Liraglutid (N=24)	
	n	Mittelwert (SD)	n	Mittelwert (SD)
Baseline	19	10,00 (3,84)	24	11,21 (3,82)
Woche 12	20	10,75 (3,54)	21	11,86 (3,05)
Woche 26	20	12,25 (3,26)	20	12,55 (2,84)

ECVD: Established Cardio Vascular Disease; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie ; SD: Standardabweichung

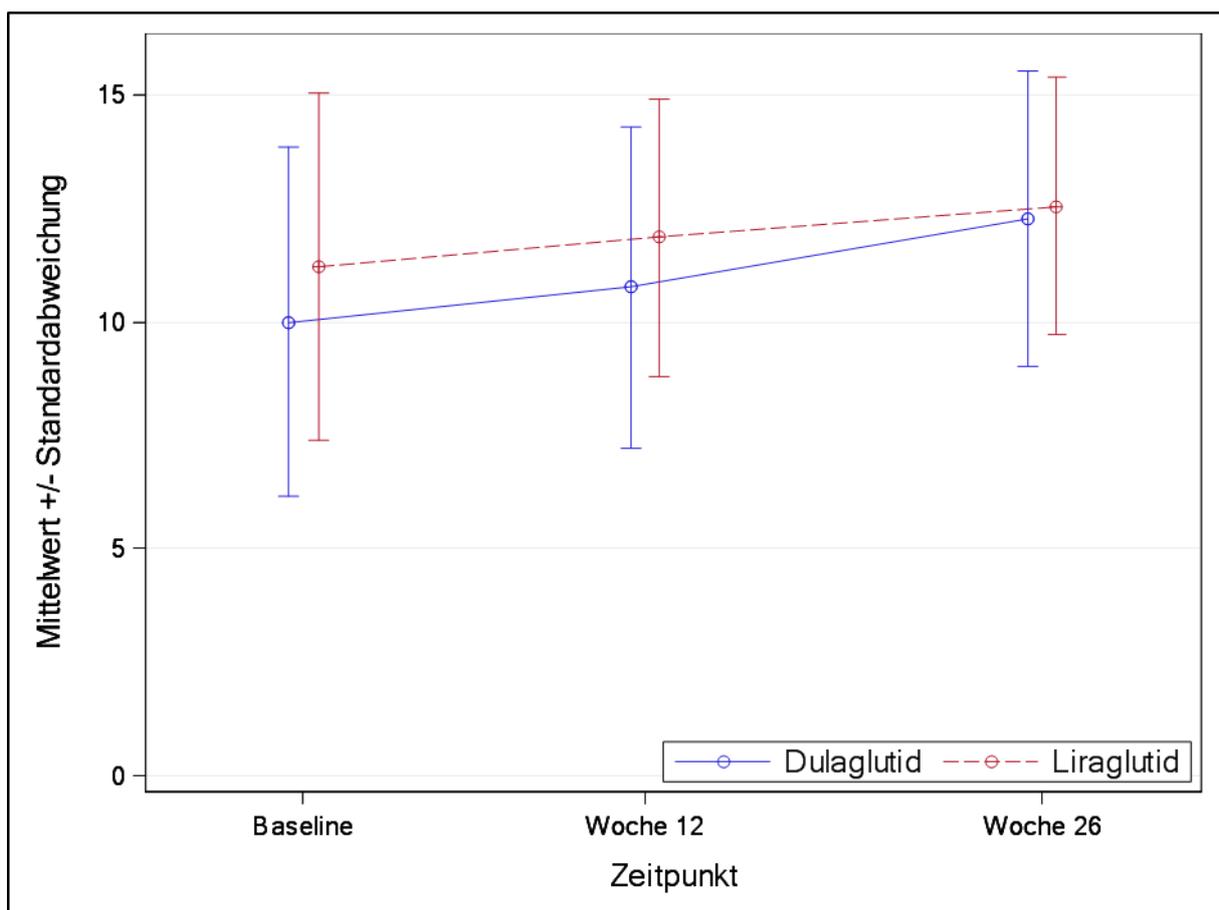


Abbildung 4-5: Zeitverlauf für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels IW-SP“ (ohne Imputation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

ECVD: Established Cardio Vascular Disease; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception;

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

In der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels IW-SP“ zu keinem der Beobachtungszeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Liraglutid (Mittelwert-Differenz zu Woche 26: -0,19 [-1,85;1,48]; p=0,821).

4.3.1.3.1.6 Hypoglykämien - RCT

4.3.1.3.1.6.1 Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	<ul style="list-style-type: none"> Hypoglykämien, die - gemäß Angabe im entsprechenden Prüfbogen - mit Hypoglykämie-spezifischen Symptomen assoziiert waren und durch einen Plasmaglukosewert <54 mg/dL bzw. ≤70 mg/dL bestätigt wurden und nach der zuvor genannten Operationalisierung nicht als schwer einzustufen waren. Hypoglykämien, die nach Verabreichung einer Rescuetherapie^a auftraten, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
a: Eine Rescuetherapie erfolgte zum einen aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie, zum anderen als Anschlussbehandlung nach Beendigung der Studienmedikation. mg/dL: Milligramm/Deziliter	

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings hat dies, aufgrund des gleichzeitig vorhandenen

ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes, keinen ergebnisverzerrenden Einfluss. In Verbindung mit Hypoglykämie-spezifischen Symptomen ergibt sich durch die bestätigende Plasmaglukosemessung eine hohe Messsicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Liraglutid	Dulaglutid vs. Liraglutid		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien	0 / 20 (0,0)	1 / 24 (4,2)	0,16 ^a [0,00;8,19] 1,000 ^b	0,16 ^a [0,00;8,19] 1,000 ^b	-0,04 [-0,33;0,26] 1,000 ^c

a: Peto's Odds Ratio
b: Fisher's Exakt Test
c: Stetigkeits-adjustierter Chi²-Test (Z-test)

ARR: Absolute Risikoreduktion; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; KI: Konfidenzintervall;
mg/dL: Milligramm/Deziliter; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;
OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

In der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien“ kein statistisch signifikanter Unterschied (Peto OR: 0,16 [0,00;8,19]; p=1,000) zwischen Dulaglutid und Liraglutid. Im Dulaglutid-Arm trat dabei kein Ereignis und im Liraglutid-Arm ein Ereignis in Behandlungswoche 8 auf.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (≤ 70 mg/dL) Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Liraglutid	Dulaglutid vs. Liraglutid		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (≤ 70 mg/dL) Hypoglykämien	1 / 20 (5,0)	1 / 24 (4,2)	1,20 [0,00;>100] 1,000 ^c	1,21 [0,01;99,10] 1,000 ^c	0,008 [-0,287;0,303] 1,000 ^d

c: Fisher's Exakt Test
d: Stetigkeits-adjustierter Chi²-Test (Z-test)

ARR: Absolute Risikoreduktion; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; KI: Konfidenzintervall;
mg/dL: Milligramm/Deziliter; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;
OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

In der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (≤ 70 mg/dL) Hypoglykämien“ kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 1,20 [0,00;>100]; p=1,000) zwischen Dulaglutid und Liraglutid. Im Dulaglutid-Arm trat bei einem Patienten ein Ereignis in Behandlungswoche 26 auf, im Liraglutid-Arm traten insgesamt 8 Ereignisse (1x in Behandlungswoche 2, 4x in Behandlungswoche 8, 3x in Behandlungswoche 26) bei einem Patienten auf.

4.3.1.3.1.6.2 Schwere Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Schwere Hypoglykämien“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämien, die - gemäß Angabe im entsprechenden Prüfbogen unter der Sektion „schwere Hypoglykämien“ oder im Einzelfallbericht – <ul style="list-style-type: none"> ○ durch eine Injektion mit Glukagon oder intravenöse Glukose behandelt werden mussten oder ○ mit einem Todesfall, einer Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung, jeglicher lebensbedrohlichen Situation, einem kardiovaskulären Ereignis oder ○ mit schweren neuroglykopenischen Symptomen (veränderter Geisteszustand, Bewusstlosigkeit, Krampf, Koma) assoziiert waren. • Hypoglykämien, die nach Verabreichung einer Rescuetherapie^a auftraten, wurden von der Analyse ausgeschlossen. • Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
<p>a: Eine Rescuetherapie erfolgte zum einen aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie, zum anderen als Anschlussbehandlung nach Beendigung der Studienmedikation.</p> <p>ADA: American Diabetes Association</p>	

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwere Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings war durch die in der Operationalisierung des Endpunkts vorausgesetzte Fremdhilfe zur Behandlung der Hypoglykämie eine objektive Bewertung des entsprechenden Ereignisses möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Liraglutid	Dulaglutid vs. Liraglutid		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Schwere Hypoglykämien	0 / 20 (0,0)	0 / 24 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.

ARR: Absolute Risikoreduktion; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; KI: Konfidenzintervall;
N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: Nicht evaluierbar;
OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

In der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 trat weder im Dulaglutid- noch im Liraglutid-Arm eine schwere Hypoglykämie auf.

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	<ul style="list-style-type: none"> Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, das nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der verabreichten Studienmedikation gestanden haben muss. Ein unerwünschtes Ereignis war daher jegliches ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung, welche(s) in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels auftrat, unabhängig davon, ob es mit der Studienmedikation im Zusammenhang stand. In dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ können auch nicht patientenrelevante Ereignisse (z. B. Veränderungen von Laborparametern) enthalten sein, weshalb dieser lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird. Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA Version 16.1 kodiert. Ergänzende Darstellung unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class bzw. Preferred Term in Anhang 4-G.1 bzw. Anhang 4-G.2. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung	

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Liraglutid	Dulaglutid vs. Liraglutid		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse	14 / 20 (70,0)	12 / 24 (50,0)	1,40 [0,86;2,29] 0,179 ^a	2,33 [0,67;8,12] 0,179 ^a	0,20 [-0,08;0,48] 0,300 ^b

a: Chi²-Test
b: Stetigkeits-adjustierter Chi²-Test (Z-test)

ARR: Absolute Risikoreduktion; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

In der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 1,40 [0,86;2,29]; p=0,179) zwischen Dulaglutid und Liraglutid.

4.3.1.3.1.8 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	<p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todesfall • Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung • jegliche lebensbedrohliche Situation • bleibende oder bedeutsame Behinderung / Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • Ereignis, das aus jeglichem anderen Grund vom Prüfarzt als bedeutsam eingestuft wurde. <p>Ergänzende Darstellung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class bzw. Preferred Term in Anhang 4-G.3 bzw. Anhang 4-G.4.</p> <p>Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p>

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch wurden die zugrundeliegenden Ereignisse nach klaren, prädefinierten Regeln bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse objektiv erhoben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Liraglutid	Dulaglutid vs. Liraglutid		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0 / 20 (0,0)	2 / 24 (8,3)	0,15 ^a [0,01;2,56] 0,493 ^b	0,15 ^a [0,01;2,56] 0,493 ^b	-0,08 [-0,37;0,22] 0,552 ^c
a: Peto's Odds Ratio b: Fisher's Exakt Test c: Stetigkeits-adjustierter Chi ² -Test (Z-test) ARR: Absolute Risikoreduktion; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie ; RR: Relatives Risiko					

In der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ kein statistisch signifikanter Unterschied (Peto OR: 0,15 [0,01;2,56]; p=0,493) zwischen Dulaglutid und Liraglutid. Im Dulaglutid-Arm trat dabei bei keinem Patienten und im Liraglutid-Arm bei zwei Patienten jeweils ein Ereignis auf (Abdominalschmerzen und Hydronephrose).

4.3.1.3.1.9 Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vollständig abgebrochen haben. • Ergänzende Darstellung von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class bzw. Preferred Term in Anhang 4-G.5 bzw. Anhang 4-G.6. • Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Liraglutid	Dulaglutid vs. Liraglutid		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0 / 20 (0,0)	3 / 24 (12,5)	0,15 ^a [0,01;1,50] 0,239 ^b	0,15 ^a [0,01;1,50] 0,239 ^b	-0,13 [-0,41;0,18] 0,300 ^c
a: Peto's Odds Ratio b: Fisher's Exakt Test c: Stetigkeits-adjustierter Chi ² -Test (Z-test) ARR: Absolute Risikoreduktion; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko					

In der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ kein statistisch signifikanter Unterschied (Peto OR: 0,15 [0,01;1,50]; p=0,239) zwischen Dulaglutid und Liraglutid. Bei keinem Patienten im Dulaglutid-Arm und bei 3 Patienten im Liraglutid-Arm kam es zu einem Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse. Die Ursachen für den Therapieabbruch waren jeweils Rückenschmerzen, Diarrhö und Übelkeit.

4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	<p><u>Akute Pankreatitis</u></p> <p>Eine akute Pankreatitis wurde diagnostiziert, wenn 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • abdomineller Schmerz (charakteristisch für akute Pankreatitis [in der Regel lokalisiert im Epigastrium, strahlt in ca. der Hälfte der Fälle in den Rücken aus [20-21]]; häufig begleitet von Übelkeit und Erbrechen) • Serum-Amylase und/oder Lipase $\geq 3x$ oberer Normalwert oder • Nachweis von Veränderungen im Sinne einer Pankreatitis mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). <p>Alle unerwünschten Ereignisse bezüglich schwerer oder schwerwiegender Abdominalschmerzen, vermuteter oder definitiver akuter oder chronischer Pankreatitis sowie Lipase- oder Amylasewerte bestätigt $\geq 3x$ oberer Normalwert wurden von einem unabhängigen Ärztekomitee mit entsprechender Expertise adjudiziert.</p> <p><u>C-Zell-Hyperplasie und C-Zell Neoplasien</u></p> <p>Als Ereignis von besonderem Interesse wurde als möglicher Hinweis auf Auffälligkeiten der C-Zellen der Schilddrüse ein Calcitoninanstieg erfasst, nach einem vorgegebenen Algorithmus evaluiert. Als potentiell relevant hinsichtlich möglicher Effekte an der Schilddrüse galten zum einen Änderungen der Calcitoninspiegel um mehr als 50%, wenn die Ausgangswerte ≥ 20 und < 35 pg/mL waren, sowie alle Werte ≥ 35 pg/mL.</p> <p>Für die Auswertung der Ereignisse dieses Endpunkts wurde eine Reihe von MedDRA Preferred Terms²³ berücksichtigt.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Messungen der Herzfrequenz, des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie 12-Kanal-EKGs wurden während der Studie durchgeführt. Weiterhin wurden neu aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse prospektiv in einem speziellen Prüfbogen erfasst. Die Patienten wurden bei prädefinierten Visiten zu neu aufgetretenen kardiovaskulären Ereignissen befragt, die sich seit der letzten diesbezüglichen Anfrage ereignet hatten. Diese Daten wurden ebenso in einem speziellen Prüfbogen erfasst. • Todesfälle und nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt; Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris; Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; Koronarinterventionen [wie Koronararterien-Bypassoperation oder perkutane Koronarintervention]; zerebrovaskuläre Ereignisse [einschließlich Schlaganfall und Transitorische ischämische Attacke (TIA)]) wurden von einem externen, von Lilly unabhängigen Ärztekomitee mit

²³ Anaplastic thyroid cancer; Benign neoplasm of thyroid gland; Familial medullary thyroid cancer; Follicular thyroid cancer; Huerthle cell carcinoma; Medullary thyroid cancer; Metastases to thyroid; Papillary thyroid cancer; Thyroid B-cell lymphoma; Thyroid adenoma; Thyroid cancer; Thyroid cancer metastatic; Thyroid cancer recurrent; Thyroid cancer stage 0; Thyroid cancer stage I; Thyroid cancer stage II; Thyroid cancer stage III; Thyroid cancer stage IV; Thyroid cyst; Thyroid neoplasm

Studie	Operationalisierung
	<p>kardiologischer Expertise adjudiziert und das Ergebnis in den zugehörigen Prüfbogen eingegeben.</p> <p><u>Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit</u></p> <p>Alle allergischen oder Überempfindlichkeitsreaktionen wurden als unerwünschtes Ereignis bzw. ggf. als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in einem separaten Prüfbogen erfasst. Bei Verdacht auf eine schwere oder schwerwiegende allergische Reaktion mit der Studienmedikation wurde die Behandlung mit dieser vorübergehend unterbrochen. Galt eine Weiterbehandlung mit der Studienmedikation nach Einschätzung des behandelnden Arztes als sicher, wurde diese wieder angesetzt. Weitere im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende Informationen, wie Art der Reaktion und Behandlung, wurden prospektiv für alle unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erhoben.</p> <p>Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p>
<p>CT: Computertomographie; EKG: Elektrokardiogramm; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MRT: Magnetresonanztomografie; pg/mL: Picogramm/Milliliter; TIA: Transitorische ischämische Attacke</p>	

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Akute Pankreatitis						
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C-Zell-Hyperplasie und C-Zell Neoplasien						
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Kardiovaskuläre Ereignisse						
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit						
H9X-MC-GBDE (AWARD-6)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Die Endpunkte wurden unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieser Endpunkte nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als hoch eingestuft.

Die Ausnahme hiervon bilden „Kardiovaskuläre Ereignisse“ und „Akute Pankreatitis“, die von einem unabhängigen Ärztekomitee adjudiziert wurden. Durch diese verblindete Bewertung ergibt sich eine erhöhte Validität und ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Akute Pankreatitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Liraglutid	Dulaglutid vs. Liraglutid		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Akute Pankreatitis	0 / 20 (0,0)	0 / 24 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.

ARR: Absolute Risikoreduktion; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko.

In der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 trat bezüglich des Endpunkts „Akute Pankreatitis“ weder im Dulaglutid- noch im Liraglutid-Arm ein Ereignis auf.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „C-Zell-Hyperplasie und C-Zell Neoplasien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Liraglutid	Dulaglutid vs. Liraglutid		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
C-Zell-Hyperplasie und C-Zell Neoplasien	0 / 20 (0,0)	0 / 24 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.

ARR: Absolute Risikoreduktion; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: Nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

In der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 trat bezüglich des Endpunkts „C-Zell-Hyperplasie und C-Zell Neoplasien“ weder im Dulaglutid- noch im Liraglutid-Arm ein Ereignis auf.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Liraglutid	Dulaglutid vs. Liraglutid		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Kardiovaskuläre Ereignisse	0 / 20 (0,0)	0 / 24 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.

ARR: Absolute Risikoreduktion; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: Nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

In der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 trat bezüglich des Endpunkts „Kardiovaskuläre Ereignisse“ weder im Dulaglutid- noch im Liraglutid-Arm ein Ereignis auf.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ECVD-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Liraglutid	Dulaglutid vs. Liraglutid		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit	1 / 20 (5,0)	0 / 24 (0,0)	9,03 ^a [0,18;>100] 0,455 ^b	9,03 ^a [0,18;>100] 0,455 ^b	0,05 [-0,25;0,34] 0,926 ^c

a: Peto's Odds Ratio
b: Fisher's Exakt Test
c: Stetigkeits-adjustierter Chi²-Test (Z-test)

ARR: Absolute Risikoreduktion; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

In der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit“ kein statistisch signifikanter Unterschied (Peto OR: 9,03 [0,18;>100]; p=0,455) zwischen Dulaglutid und Liraglutid. Im Dulaglutid-Arm trat dabei bei einem Patienten und im Liraglutid-Arm bei keinem Patienten mindestens ein Ereignis auf.

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.

In den nachfolgenden Tabellen und Abschnitten werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen gemäß Abschnitt 4.2.5.5 dargestellt.

In Abschnitt 4.3.1.3.2.1 werden die p-Werte der Interaktionstests pro Subgruppenmerkmal und Endpunkt aufgeführt. In Abschnitt 4.3.1.3.2.2 werden die Ergebnisse derjenigen Subgruppen dargestellt, für die sich eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) bezüglich des entsprechenden Subgruppenmerkmals ergab.

Gemäß IQWiG unterliegen Subgruppenanalysen allerdings relevanten Limitationen: So erreichen Subgruppen oft nicht die Stichprobengröße, die für das (inferenzstatistische) Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist. Es besteht zudem eine recht hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt. Weiterhin kann die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen gefährdet sein, sofern nicht nach dem untersuchten Subgruppenmerkmal bei der Randomisierung stratifiziert wurde. Somit könnten die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden, wenn die Subgruppenanalysen bezüglich mehr oder weniger arbiträrer subgruppenbildender Merkmale post hoc stattfinden [31].

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

4.3.1.3.2.1 Ergebnisse für p-Werte der Interaktionstests aus der Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für p-Werte der Interaktionstests aus der Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population)

Endpunkte / Subgruppenmerkmal	Geschlecht	Alter zu Baseline	Abstammung	Ethnie	Land	Diabetesdauer zu Baseline	Body Mass Index zu Baseline	HbA _{1c} -Wert zu Baseline
Gesamtmortalität	-*	***	-*	-*	-*	***	***	-*
HbA _{1c} -Wert	-*	0,485	-*	-*	-*	0,422	0,822	-*
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS	-*	0,909	-*	-*	-*	0,403	0,859	-*
APPADL / IW-ADL	-*	0,144	-*	-*	-*	0,343	0,108	-*
IW-SP	-*	0,367	-*	-*	-*	0,781	0,687	-*
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien	-*	***	-*	-*	-*	***	***	-*
Schwere Hypoglykämien	-*	***	-*	-*	-*	***	***	-*
Unerwünschte Ereignisse	-*	<0,001	-*	-*	-*	0,944	0,364	-*
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	-*	***	-*	-*	-*	***	***	-*
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	-*	***	-*	-*	-*	***	***	-*
Akute Pankreatitis	-*	***	-*	-*	-*	***	***	-*
C-Zell-Hyperplasie und C-Zell Neoplasien	-*	***	-*	-*	-*	***	***	-*

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

Endpunkte / Subgruppenmerkmal	Geschlecht	Alter zu Baseline	Abstammung	Ethnie	Land	Diabetesdauer zu Baseline	Body Mass Index zu Baseline	HbA _{1c} -Wert zu Baseline
Kardiovaskuläre Ereignisse	-*	-**	-*	-*	-*	-**	-**	-*
Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit	-*	-**	-*	-*	-*	-**	-**	-*
<p>* Auf die Durchführung von Subgruppenanalysen wurde verzichtet, da in einer der Subgruppen weniger als 10 Patienten enthalten waren.</p> <p>** Auf die Durchführung von Subgruppenanalysen wurde verzichtet, da weniger als 10 Ereignisse in allen Subgruppen des Merkmals enthalten waren.</p> <p>APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; IW-ADL: Impact of Weight on Activities of Daily Living; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; VAS: Visuelle Analogskala</p>								

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einer potentiellen Effektmodifikation aus der Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population)

Im Nachfolgenden werden die Ergebnisse für diejenigen Subgruppenanalysen dargestellt, bei denen sich eine potentielle Effektmodifikation mit $p < 0,05$ ergab.

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (ECVD-Population)

	Dulaglutid	Liraglutid	Dulaglutid vs. Liraglutid		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse Subgruppenanalyse: Alter zu Baseline					
Interaktions-p-Wert: $< 0,001^e$					
<65 Jahre	7 / 13 (53,8)	9 / 19 (47,4)	1,14 [0,57;2,27] 0,719 ^b	1,30 [0,32;5,33] 0,719 ^b	0,065 [-0,287;0,417] 1,000 ^d
≥65 Jahre	7 / 7 (100)	3 / 5 (60,0)	14,01 ^a [0,73;>100] 0,152 ^c	14,01 ^a [0,73;>100] 0,152 ^c	0,400 [-0,169;0,853] 0,295 ^d
a: Peto's Odds Ratio b: Chi ² -Test c: Fisher's Exakt Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi ² -Test (Z-test) e: Der Interaktions-p-Wert zwischen Subgruppe und Behandlung wurde aus einer Log-Binomial Regression für RR mit festen Faktoren für Behandlung, Subgruppe und Interaktion Behandlung x Subgruppe bestimmt. ARR: Absolute Risikoreduktion; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Alter zu Baseline“ mit einem Interaktions-p-Wert von $< 0,001$ eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung der Effektschätzer der Subgruppen „<65 Jahre“ und „≥65 Jahre“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Zudem erlauben die geringen Ereigniszahlen keine belastbaren Aussagen. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

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.

In Tabelle 4-57 werden die Ergebnisse der ECVD-Studienpopulation der Studie AWARD-6 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-57: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population)

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid [N=20] vs. Liraglutid [N=24])
Mortalität	
Gesamt mortalität	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen
Morbidität (Änderung nach 26 Wochen)	
HbA _{1c} -Wert	MWD: -0,06 [-0,58;0,45]; p=0,800
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS	MWD: 2,89 [-6,77;12,55]; p=0,546
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Änderung nach 26 Wochen)	
APPADL / IW-ADL	MWD: 1,88 [-1,43;5,18]; p=0,256
IW-SP	MWD: -0,19 [-1,85;1,48]; p=0,821
Nebenwirkungen	
Hypoglykämien	
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien	
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien	Peto OR: 0,16 [0,00;8,19]; p=1,000 (0 vs. 1 Patienten mit Ereignissen)
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (≤70 mg/dL) Hypoglykämien	RR: 1,20 [0,00;>100]; p=1,000 (1 vs. 1 Patienten mit Ereignissen)
Schwere Hypoglykämien	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid [N=20] vs. Liraglutid [N=24])
Unerwünschte Ereignisse*	RR: 1,40 [0,86;2,29]; p=0,179 (14 vs. 12 Patienten mit Ereignissen)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Peto OR: 0,15 [0,01;2,56]; p=0,493 (0 vs. 2 Patienten mit Ereignissen)
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Peto OR: 0,15 [0,01;1,50]; p=0,239 (0 vs. 3 Patienten mit Ereignissen)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
Akute Pankreatitis	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen
C-Zell-Hyperplasie und C-Zell Neoplasien	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen
Kardiovaskuläre Ereignisse	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen
Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit	Peto OR: 9,03 [0,18;>100]; p=0,455 (1 vs. 0 Patienten mit Ereignissen)
<p>* In dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ können auch nicht patientenrelevante Ereignisse (z. B. Veränderungen von Laborparametern) enthalten sein, weshalb dieser lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird.</p> <p>APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; IW-ADL: Impact of Weight on Activities of Daily Living; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; KI: Konfidenzintervall; mg/dL: Milligramm/Deziliter; MWD: Mittelwert-differenz; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

Subgruppenanalysen

In den durchgeführten Subgruppenanalysen für alle patientenrelevante Endpunkte zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

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.

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.

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 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-59: 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>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-61: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-62: 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)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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.

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.

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.

4.3.2.2 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 4-63: 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		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

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 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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.

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

4.3.2.2.3.2 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.

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 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

4.3.2.3.2 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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie AWARD-6 (zur Beschreibung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) zum Nachweis des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zVT eingeschlossen. Die Methodik der Studie entspricht den internationalen Standards der Good Clinical Practice.

Gemäß Verfahrensordnung des G-BA [5] handelt es sich somit um Evidenz der Stufe 1b. Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Großteil der betrachteten Endpunkte weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. (siehe Anhang 4-F).

Alle im hier betrachteten Anwendungsgebiet berücksichtigten Endpunkte sind valide, patientenrelevant und wurden adäquat operationalisiert (ausgenommen „Unerwünschte Ereignisse“, siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).

Die Studie AWARD-6 bietet somit generell eine hohe qualitative Ergebnissicherheit und die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte eine hohe Validität. Daher lassen sich für statistisch signifikante Ergebnisse „Hinweise“ auf einen Zusatznutzen ableiten.

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.

In Tabelle 4-57 werden die Ergebnisse der Studie AWARD-6 (ECVD-Population) sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber Liraglutid zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population)

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid (N=20) vs. Liraglutid [N=24])	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Mortalität			
Gesamt mortalität	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
Morbidität (Änderung nach 26 Wochen)			
HbA _{1c} -Wert	MWD: -0,06 [-0,58;0,45]; p=0,800	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS	MWD: 2,89 [-6,77;12,55]; p=0,546	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Änderung nach 26 Wochen)			
APPADL / IW-ADL	MWD: 1,88 [-1,43;5,18]; p=0,256	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
IW-SP	MWD: -0,19[-1,85;1,48]; p=0,821	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
Nebenwirkungen			
Hypoglykämien			
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien			
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien	Peto OR: 0,16 [0,00;8,19]; p=1,000 (0 vs. 1 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (≤70mg/dL) Hypoglykämien	RR: 1,20 [0,00;>100]; p=1,000 (1 vs. 1 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid (N=20) vs. Liraglutid [N=24])	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Schwere Hypoglykämien	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
Unerwünschte Ereignisse**	RR: 1,40 [0,86;2,29]; p=0,179 (14 vs. 12 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Peto OR: 0,15 [0,01;2,56]; p=0,493 (0 vs. 2 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Peto OR: 0,15 [0,01;1,50]; p=0,239 (0 vs. 3 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Akute Pankreatitis	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
C-Zell-Hyperplasie und C-Zell Neoplasien	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
Kardiovaskuläre Ereignisse	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit	Peto OR: 9,03 [0,18;>100]; p=0,455 (1 vs. 0 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid (N=20) vs. Liraglutid [N=24])	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
<p>* Nicht zutreffend, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Liraglutid ergab.</p> <p>** In dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ können auch nicht patientenrelevante Ereignisse (z. B. Veränderungen von Laborparametern) enthalten sein, weshalb dieser lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird.</p> <p>APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; IW-ADL: Impact of Weight on Activities of Daily Living; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; KI: Konfidenzintervall; mg/dL: Milligramm/Deziliter; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala</p>			

Es liegen keine Hinweise vor, dass die vorliegenden Ergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar wären.

Subgruppenanalysen

In den durchgeführten Subgruppenanalysen für alle patientenrelevante Endpunkte zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Fazit

In der Gesamtsicht zeigte sich für keinen der betrachteten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Liraglutid. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber Liraglutid konnte in der ECVD-Studienpopulation der AWARD-6-Studie somit nicht nachgewiesen werden.

Der im Anwendungsgebiet E dargestellten REWIND-Studie (Erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko) können unter anderem für die im Anwendungsgebiet B betrachtete Patientenpopulation relevante Ergebnisse entnommen werden, da auch Patienten mit Dulaglutid in der Zweifachkombinationstherapie eingeschlossen wurden. Der **beträchtliche Zusatznutzen** von Dulaglutid gegenüber der zVT, der sich aus den Ergebnissen der REWIND-Studie ergibt, gilt somit auch für Patienten im Anwendungsgebiet B mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko.

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 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten im Anwendungsgebiet B mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung*	Zusatznutzen konnte nicht nachgewiesen werden
Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko ^a im Anwendungsgebiet B	beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg) ^a
*: gemäß Operationalisierung in Abschnitt 4.3.1.1.4. a: siehe Modul 4E	

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.

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.

Nicht zutreffend.

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.

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 2005²⁴, Molenberghs 2010²⁵). 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 2006²⁶) 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 2006²⁷) 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)

²⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²⁵ 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.

²⁶ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁷ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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.

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).

H9X-MC-GBDE (AWARD-6)

- Studienbericht [22]
- Publikation [30]
- Studienregistereinträge [23-29]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. 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 – Insulin degludec. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf? Aufgerufen am: 15.11.2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-278. Dulaglutid zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus. 29. Mai 2019.
3. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity® (Stand: Oktober 2019). 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2010. Adresse:

- <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 18. Juli 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2019 B2 in Kraft getreten am 19. November 2019. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1970/VerfO_2019-07-18_iK-2019-11-19.pdf. Aufgerufen am: 02.12.2019.
 6. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus 2012. Adresse: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
 7. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Dulaglutid. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
 8. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. 2014. Adresse: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf. Aufgerufen am: 08.11.2019.
 9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care. 2019;42(Supplement 1):S1-S193.
 10. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321(7258):405-412.
 11. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2018;379(7):633-644.
 12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - A05-03. 2009. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
 13. Rabin R, De Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;337-343.
 14. Janssen MF. The use of the EQ-5D preference-based health status measure in adults with Type 2 diabetes mellitus. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2011;395-413.
 15. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012;35(6):1364-1379.

16. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Langfassung. 1. Auflage. Version 6. September 2010. Zuletzt geändert: September 2015. Adresse: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/archiv/nierenerkrankungen/dm-nierenerkrankungen-1aufl-vers6-lang.pdf>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
17. Hayes RP, Schultz EM, Naegeli AN, Curtis BH. Test-retest, responsiveness, and minimal important change of the ability to perform physical activities of daily living questionnaire in individuals with type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(12):1118-1125.
18. Hayes RP, DeLozier AM. Reliability, validity, and responsiveness of the Impact of Weight on Self-Perceptions Questionnaire (IW-SP) in individuals with type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(3):210-214.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin Degludec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). IQWiG-Berichte – Nr. 731 (A18-84). 2019. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A18-84_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
20. Banks PA, Freeman ML. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *The American journal of gastroenterology.* 2006;101:2379-2400.
21. Koizumi M TT, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Isaji S, Otsuki M, Matsuno S;. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006:25-32.
22. Eli Lilly and Company. GBDE Clinical Study Report A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Once-Daily Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes (AWARD-6: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-6). 2014.
23. ClinicalTrials.gov. NCT01624259 - Title: A Study Comparing the Effect of Dulaglutide With Liraglutide in Type 2 Diabetes (AWARD-6) - Study results. 2014. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01624259?term=NCT01624259&rank=1> Aufgerufen am: 12.11.2019.
24. ClinicalTrials.gov. NCT01624259 - Title: A Study Comparing the Effect of Dulaglutide With Liraglutide in Type 2 Diabetes (AWARD-6) - Study details. 2014. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01624259?term=NCT01624259&rank=1>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
25. EUCTR. EudraCT number 2011-003810-18 - A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Once-Daily Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes (AWARD-6: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-6) - trial results. 2016. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003810-18/results>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
26. EUCTR. EudraCT number 2011-003810-18 - A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Once-Daily

- Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes (AWARD-6: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-6) - trial protocol. 2012. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003810-18/DE>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
27. PharmNet.Bund. Clinical Study Report Synopsis: Study H9X-MC-GBDE. 2019. Adresse: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711485-1-0-B86301-20170907152333.pdf>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
 28. PharmNet.Bund. 2011-003810-18. A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Once-Daily Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes (AWARD-6: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-6). 2019. Adresse: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
 29. ICTRP. ICTRP - A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Once-Daily Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes (AWARD-6: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-6) - AWARD-6. 2014. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003810-18-CZ>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
 30. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, Gonzalez JG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;384(9951):1349-1357.
 31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 5.0. 2017. Adresse: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>. Aufgerufen am: 12.11.2019.

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 ²⁸] – 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

²⁸ 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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	04.11.2019	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format (box 6.4.b) (Cochrane Handbook)	
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	DULAGLUTIDE[title/abstract] OR LY 2189265[Title/abstract] OR LY-2189265[Title/abstract] OR LY2189265[Title/abstract] OR Trulicity[Title/abstract]	307
#2	"dulaglutide" [Supplementary Concept]	152
#3	#1 OR #2	325
#4	randomized controlled trial [pt]	493.757
#5	controlled clinical trial [pt]	582.242
#6	randomized [tiab]	496.248
#7	placebo [tiab]	207.513
#8	clinical trials as topic [mesh: noexp]	188.927
#9	randomly [tiab]	321.249
#10	trial [ti]	206.817
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1.256.054
#12	animals [mh] NOT humans [mh]	4.635.161
#13	#11 NOT #12	1.155.781
#14	#3 AND #13	146

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP (http://ovidsp.ovid.com/)	
Datum der Suche	04.11.2019	
Zeitsegment	1974 to 2019 November 01	
Suchfilter	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.	
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	(DULAGLUTID* or Trulicity or LY2189265 or LY-2189265 or LY 2189265).ti,ab.	713
#2	dulaglutide/	1.140
#3	1 or 2	1.197
#4	random:.tw. OR placebo:.mp.OR double-blind:.tw.	1.728.402
#5	3 and 4	518

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com)	
Datum der Suche	04.11.2019	
Zeitsegment	n.a.	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert	
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	DULAGLUTID* or Trulicity or LY2189265 or LY-2189265 or LY 2189265	296
#2	Kategorie "trials"	290

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.11.2019
Suchstrategie	DULAGLUTIDE or Trulicity or LY2189265 or LY-2189265 or "LY 2189265"
Treffer	62

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	05.11.2019
Suchstrategie	DULAGLUTIDE or Trulicity or LY2189265 or LY-2189265 or "LY 2189265"
Treffer	195 Einträge für 107 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.11.2019
Suchstrategie	DULAGLUTIDE OR Trulicity OR LY2189265 OR LY-2189265 OR "LY 2189265"
Treffer	20

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05.11.2019
Suchstrategie (1)	DULAGLUTID? [Active Substance] oder Trulicity [Active Substance] oder LY?2189265 [Active Substance]
Treffer (1)	8
Suchstrategie (2)	DULAGLUTID? [Product Name/Code] oder Trulicity [Product Name/Code] oder LY?2189265 [Product Name/Code]
Treffer (2)	8
Suchstrategie (3)	DULAGLUTID? [Title] oder Trulicity [Title] oder LY?2189265 [Title]
Treffer (3)	7
Treffer (1-3) nach Ausschluss der Duplikate	8

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

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

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
1	Adler. Drugs and diabetes: Understanding the new breed of cardiovascular safety trials. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2013. Vol 1. 175-177.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
2	Boye et al. Patient-reported outcomes with once weekly dulaglutide 1.5 mg versus once daily liraglutide 1.8 mg (AWARD-6). Diabetologia. 2014. Vol 1). S369-S370.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
3	Chen et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy compared with glimepiride in East-Asian patients with type 2 diabetes in a multicentre, double-blind, randomized, parallel-arm, active comparator, phase III trial. Diabetes, obesity & metabolism. 2018. Vol 20 (9). 2121-2130.	A2, Intervention nicht erfüllt
4	Dungan et al. Efficacy and safety of once weekly dulaglutide vs. Once daily liraglutide in type 2 diabetes (AWARD 6). Canadian journal of diabetes. 2014. Vol 38. S11.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
5	Fahrbach et al. Achieving the composite endpoint of HbA1c <7.0%(53mmol/mol), no hypoglycaemia, and no weight gain in the once weekly dulaglutide AWARD programme. Diabetologia. 2015. Vol 1). S376-S377.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
6	Ferdinand et al. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. Hypertension. 2014. Vol 64. 731-737.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
7	Frias et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. Lancet. 2018. Vol 392. 2180-2193.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
8	Fushimi et al. Dulaglutide-combined basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in noncritical hospitalized patients. Journal of diabetes investigation. 2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
9	Geiger et al. A novel adaptive dose-finding study to develop LY2189265, a once-weekly GLP-1 analog. Canadian Journal of Diabetes. 2009. Vol 33 (3). 290-291.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
10	Geiger et al. An adaptive, dose-finding, seamless phase 2/3 study of a long-acting glucagon-like peptide-1 analog (dulaglutide): trial design and baseline characteristics. Journal of diabetes science and technology. 2012. Vol 6 (6). 1319-1327.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
11	Gerstein et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2019. Vol 394. 131-138.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
12	Gerstein et al. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. Diabetes, obesity & metabolism. 2018. Vol 20. 42-49.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
13	Gerstein et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019. Vol 394. 121-130.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
14	Greenhill T2DM treatment trial results. Nature Reviews Endocrinology. 2019. Vol 15 (9). 499.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
15	Hartman et al. Effects of tirzepatide (T2P), a novel dual gip and GLP-1 receptor agonist, on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with T2D. Diabetes. Conference: 79th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, ADA. 2019. Vol 68 (Supplement 1).	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
16	Holst et al. Semaglutide seems to be more effective the other GLP-1Ras. Annals of Translational Medicine. 2017. Vol 5 (24) (no pagination) (505).	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
17	Inagaki et al. The combination of dulaglutide and biguanide reduced bodyweight in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes, obesity & metabolism. 2016. Vol 18. 1279-1282.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
18	Kaneko et al. Efficacy and safety of subgroup analysis stratified by baseline HbA1c in a Japanese phase 3 study of dulaglutide 0.75 mg compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. Endocrine journal. 2017. Vol 64 (12). 1165-1172.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
19	Lew et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in combination with metformin and/or a sulfonylurea in predominantly Asian patients with type 2 diabetes: therapeutics of diabetes. Journal of diabetes investigation. Conference: 7th scientific meeting of the asian association for the study of diabetes and the annual scientific meeting of the hong kong society of endocrinology, metabolism and reproduction. Hong kong china. Conference start: 20151121. Conference end: 20151122. Conference publication: (var.pagings). 2016. Vol 7. 29.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
20	Lin et al. The cost-effectiveness of dulaglutide versus liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan. Value in Health. 2016. Vol 19 (7). A898.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
21	Nagaïke et al. Effect of Dulaglutide Versus Liraglutide on Glucose Variability, Oxidative Stress, and Endothelial Function in Type 2 Diabetes: a Prospective Study. Diabetes therapy. 2019. Vol 10. 215-228.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
22	Rachman et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide, a glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist (RA), in three insulin-related clinical settings in Type 2 diabetes. Diabetic Medicine. 2018. Vol 35 (Supplement 1). 81.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
23	Takamura et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide vs. once-daily liraglutide in Japanese patients with Type 2 Diabetes. Diabetes. 2015. Vol 64. A285.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
24	Tamaki et al. [Pharmacological profile and clinical trial results of a long-acting, once weekly human GLP-1 receptor agonist Dulaglutide (Genetical Recombination)]. Nihon Yakurigaku Zasshi. 2015. Vol 146 (4). 215-24.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
25	Tofe Povedano et al. Efficacy and safety of once weekly dulaglutide versus once daily liraglutide in type 2 diabetes (AWARD6). Diabetologia. 2014. Vol 57 (1 suppl. 1). S23.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
26	Tuttle et al. Comparable glycaemic control with once weekly dulaglutide versus insulin glargine, both combined with lispro, in type 2 diabetes and chronic kidney disease (AWARD-7). Diabetologia. 2017. Vol 60 (1). S3.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
27	Tuttle et al. Comparable glycemic control, greater weight loss, and lower hypoglycemia with once weekly dulaglutide versus insulin glargine, both combined with lispro, in type 2 diabetes and moderate to severe chronic kidney disease (AWARD-7). Diabetology & metabolic syndrome. 2018. Vol 10.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
28	Tuttle et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. The lancet. Diabetes & endocrinology. 2018. Vol 6 (8). 605-617.	A2, Intervention nicht erfüllt
29	Tuttle et al. Body weight and eGFR during dulaglutide treatment in type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7). Diabetes, obesity & metabolism. 2019. Vol 21. 1493-1497.	A2, Intervention nicht erfüllt
30	Tuttle et al. Effects of once weekly dulaglutide on kidney function in clinical trials. Diabetologia. 2015. Vol 1). S377.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
31	Tuttle et al. The effects of once-weekly dulaglutide on kidney function in clinical trials. Diabetes. 2015. Vol 64. A286.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
32	Tuttle et al. Chronic kidney disease (CKD) outcomes with dulaglutide (DU) vs. insulin glargine (IG) in type 2 diabetes (T2D) and moderate-to-severe CKD by albuminuria status: AWARD-7. Diabetes. Conference: 79th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, ADA. 2019. Vol 68 (Supplement 1).	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
33	van Baar et al. GLP-1 receptor agonists, CKD, and eGFR trajectory. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2018. Vol 6 (10). 764-765.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
34	Vazquez et al. Daily self-monitored glucose profiles in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) treated with once-weekly dulaglutide vs once-daily insulin glargine in award-2 and-4. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. 2016. Vol 11 (1). 104.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
35	Wang et al. The efficacy and safety of once-weekly, subcutaneous dulaglutide monotherapy compared to glimepiride in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2015. Vol 58. S375.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
36	Wang et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in combination with metformin and/or sulfonylurea in Chinese patients with type 2 diabetes. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. Conference: 21st Scientific Meeting of the Chinese Diabetes Society. China. 2017. Vol 33 (Supplement 1).	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
37	Wang et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide monotherapy compared to glimepiride in Chinese patients with	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
	type 2 diabetes mellitus. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2015. Vol 31 (Supplement 1). 10-11.	
38	Wang et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in mainly Asian patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and/or a sulphonylurea: a 52-week open-label, randomized phase III trial. Diabetes, obesity & metabolism. 2019. Vol 21. 234-243.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
39	Wang et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide vs. Insulin glargine in combination with metformin and/or a sulphonylurea in predominantly Asian patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2015. Vol 64. A74.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
40	Yu et al. Patient-reported Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Dulaglutide Added to Titrated Insulin Glargine (AWARD-9). Clin Ther. 2017. Vol 39 (11). 2284-2295.	A2, Intervention nicht erfüllt
41	Yu et al. Patient-reported outcomes with once weekly dulaglutide versus placebo, both in combination with once daily insulin glargine (+/- metformin) in type 2 diabetes (AWARD-9). Diabetologia. 2016. Vol 59 (1 Supplement 1). S383-S384.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
42	Yu et al. Patient-reported outcome results in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly dulaglutide: data from the AWARD phase III clinical trial programme. Diabetes Obes Metab. 2016. Vol 18 (4). 419-24.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

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

Zu den ausgeschlossenen Studien wurden die Screenshots der jeweiligen Studienregistereinträge als PDF-Dateien im Anhang 4-D1 von Modul 5 abgelegt. Der Stand des Registereintrags im Screenshot kann von dem angegebenen Stand des Eintrags aufgrund der späteren Erstellung der PDF-Dateien abweichen.

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
001	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared to Dulaglutide in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03861052. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861052 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
002	clinicaltrials.gov. A Study of the Efficacy and Safety of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03495102. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03495102 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
003	clinicaltrials.gov. A Study of Dulaglutide in Healthy Participants. NCT03363906. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363906 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
004	clinicaltrials.gov. A Study of the Glucodynamic Effects of Dulaglutide (LY2189265) in Japanese Participants With Type 2 Diabetes. NCT03315780. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315780 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
005	clinicaltrials.gov. Metabolic Phenotyping During Stress Hyperglycemia in Cardiac Surgery Patients. NCT03743025. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03743025 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
006	clinicaltrials.gov. Dulaglutide and Insulin MicrosecretiON in Type 1 Diabetes. NCT03668470. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03668470 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
007	clinicaltrials.gov. A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes. NCT02963766. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963766 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
008	clinicaltrials.gov. Effect of Exenatide LAR or Dulaglutide on the Variability of 24-hour Heart Rate and Blood Pressure in Type 2 Diabetes. NCT03444142. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444142 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
009	clinicaltrials.gov. Researching an Effect of GLP-1 Agonist on Liver Steatosis (REALIST). NCT03648554. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03648554 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
010	clinicaltrials.gov. Effect of Dulaglutide on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. NCT03590626. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590626 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
011	clinicaltrials.gov. A Study of Investigational Dulaglutide Doses in Participants With Type 2 Diabetes on Metformin Monotherapy. NCT02973100. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973100 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
012	clinicaltrials.gov. A Study Comparing the Dulaglutide Pen and the Semaglutide Pen. NCT03724981. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724981 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
013	clinicaltrials.gov. Dulaglutide in Diabetic Patients, Relationship Between Arterial Stiffness, Endothelial Function, Clinical and Laboratory Variables. NCT03824002. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824002 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
014	clinicaltrials.gov. A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes. NCT02750410. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750410 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
015	clinicaltrials.gov. A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02597049. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597049 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
016	clinicaltrials.gov. A Study of LY3437943 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). NCT04143802. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143802 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
017	clinicaltrials.gov. A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type II Diabetes. NCT02152371. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152371 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
018	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Efpeglenatide Versus Dulaglutide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin. NCT03684642. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684642 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
019	clinicaltrials.gov. Study of How Dulaglutide Compares to Placebo in Participants With Type 2 Diabetes Who Are Also on Sulfonylurea Therapy (AWARD-8). NCT01769378. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769378 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
020	clinicaltrials.gov. A Study of Dulaglutide in Chinese Participants. NCT01667900. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01667900 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
021	clinicaltrials.gov. A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01584232. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584232 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
022	clinicaltrials.gov. A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01644500. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644500 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
023	clinicaltrials.gov. A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01558271. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558271 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
024	clinicaltrials.gov. A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01648582. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648582 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
025	clinicaltrials.gov. A Study to Compare the Effect of Giving Dulaglutide Using an Auto-injector Versus a Manual Syringe. NCT01524770. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524770 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
026	clinicaltrials.gov. A Study Comparing Dulaglutide With Insulin Glargine on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes (T2D) and Moderate or Severe Chronic Kidney Disease (CKD). NCT01621178. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621178 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
027	clinicaltrials.gov. A Study of the Effect of Dulaglutide on How the Body Handles Oral Contraceptive in Healthy Female Participants. NCT01458210. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458210 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
028	clinicaltrials.gov. A Study of the Effect of Dulaglutide on How Body Handles Digoxin in Healthy Participants. NCT01436201. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436201 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
029	clinicaltrials.gov. A Study of the Effect of Dulaglutide on the Action of Warfarin in Healthy Participants. NCT01432938. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432938 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
030	clinicaltrials.gov. A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. NCT01408888. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408888 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
031	clinicaltrials.gov. A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01468181. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468181 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
032	clinicaltrials.gov. A Study of the Effect of LY2189265 on Two Blood Pressure Drugs. NCT01324388. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324388 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
033	clinicaltrials.gov. A Study to Compare the Concentrations of LY2189265 After Different Methods of Administration to Healthy Volunteers.. NCT01301092. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01301092 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
034	clinicaltrials.gov. Effect of LY2189265 on Insulin Secretion in Response to Intravenous Glucose. NCT01300260. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300260 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
035	clinicaltrials.gov. A Single Dose Study of LY2189265 in Subjects With Varying Degrees of Hepatic (Liver) Impairment. NCT01253304. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253304 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
036	clinicaltrials.gov. LY2189265 and Atorvastatin Interaction Study. NCT01250834. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250834 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
037	clinicaltrials.gov. Smoking Cessation Facilitated by Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Analogues. NCT03204396. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204396 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
038	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Effect of LY2189265 on the Speed at Which Food and Drink Leaves the Stomach in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01215968. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215968 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
039	clinicaltrials.gov. Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND). NCT01394952. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01394952 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
040	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide Both in Combination With One OAD (Oral Antidiabetic Drug) in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. NCT03015220. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015220 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
041	clinicaltrials.gov. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-4). NCT01191268. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01191268 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A8, bereits bewertet
042	clinicaltrials.gov. A Study of the Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate in Type 2 Diabetes. NCT01149421. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149421 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
043	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Dulaglutide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes.. NCT02648204. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648204 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
044	clinicaltrials.gov. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3). NCT01126580. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126580 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
045	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03131687. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131687 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
046	clinicaltrials.gov. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2). NCT01075282. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075282 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
047	clinicaltrials.gov. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01064687. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064687 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
048	clinicaltrials.gov. A Study of LY2189265 in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. NCT01001104. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001104 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
049	clinicaltrials.gov. Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes. NCT00791479. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00791479 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
050	clinicaltrials.gov. A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. NCT00734474. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734474 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
051	clinicaltrials.gov. A Study of Dose Titration of LY2189265 in Overweight Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT00630825. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630825 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
052	clinicaltrials.gov. Effects of GLP-1 Analogues on Fluid Intake in Patients With Primary Polydipsia (The GOLD-Study). NCT02770885. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770885 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
053	clinicaltrials.gov. A Study of LY3298176 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes (T2DM). NCT02759107. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759107 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
054	clinicaltrials.gov. Effects of Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1) Analogues on Fluid Intake. NCT03141632. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141632 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
055	clinicaltrials.gov. A Phase 2, 12-Week, Double-Blind, Efficacy and Safety of GX-G6 in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03962010. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03962010 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
056	clinicaltrials.gov. Stepping-down Approach in Patients With Chronic Poorly-controlled Diabetes on Advanced Insulin Therapy?. NCT02846233. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846233 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
057	clinicaltrials.gov. GLP-1 Receptor Agonists and Real World Evidence. NCT03959865. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959865 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
058	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination (FRC) Versus GLP-1 Receptor Agonist in Patients With Type 2 Diabetes, With a FRC Extension Period. NCT02787551. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787551 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
059	clinicaltrials.gov. Relationship Between Improvement in Insulin Secretion and Decrease in HbA1c in GLP-1 RA Therapy in T2DM Patients. NCT04135287. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04135287 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
060	clinicaltrials.gov. An Active Surveillance Program for Cases of Medullary Thyroid Carcinoma (MTC). NCT01511393. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511393 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
061	clinicaltrials.gov. A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease. NCT03492580. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
062	ICTRP WHO. Assessment of Dose-Dependent Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Treated only with Lifestyle Interventions - GBCK. EUCTR2008-005128-10-DK. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005128-10-DK . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
063	ICTRP WHO. Comparación del efecto de LY2189265 frente a insulina glargina, administrados en combinación con insulina lispro, para el tratamiento hasta alcanzar el objetivo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 - GBDD. EUCTR2010-019223-55-ES. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019223-55-ES . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
064	ICTRP WHO. Estudio abierto, aleatorizado, con dos ramas paralelas, comparativo de no inferioridad de los efectos de dos dosis de LY2189265 versus insulina glargina sobre el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 con dosis estables de metformina y glimepirida (AWARD-2: Evaluación de la administración semanal de LY2189265 en diabetes 2) - GBDB. EUCTR2009-014803-30-ES. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014803-30-ES . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
065	ICTRP WHO. A Phase 2/3, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Once-Weekly, Subcutaneous LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin - GBCF. EUCTR2007-007198-21-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007198-21-DE . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
066	ICTRP WHO. The Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate, as Assessed by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus - GBDN. EUCTR2010-019581-82-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019581-82-DE . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
067	ICTRP WHO. The Impact of LY2189265 versus Metformin on Glycemic Control in Early Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-3) - GBDC. EUCTR2009-014841-10-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014841-10-DE . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
068	ICTRP WHO. A study of dulaglutide compared to placebo in patients receiving sulfonylurea therapy with type 2 diabetes. EUCTR2012-002911-24-AT. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002911-24-AT . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
069	ICTRP WHO. A study for patients with Type 2 Diabetes currently taking insulin glargine with or without metformin.. EUCTR2012-004229-25-HU. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004229-25-HU . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
070	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination (FRC) Versus GLP-1 Receptor Agonist in Patients With Type 2 Diabetes, with a FRC extension period. EUCTR2014-004850-32-SK. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004850-32-SK . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
071	ICTRP WHO. Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. EUCTR2014-005375-91-IE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005375-91-IE . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
072	ICTRP WHO. A Study of Dose Titration of LY2189265 in Overweight Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT00630825. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00630825 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
073	ICTRP WHO. A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. NCT00734474. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00734474 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
074	ICTRP WHO. Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes. NCT00791479. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00791479 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
075	ICTRP WHO. A Study of LY2189265 in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. NCT01001104. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01001104 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
076	ICTRP WHO. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01064687. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01064687 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
077	ICTRP WHO. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3). NCT01126580. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01126580 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
078	ICTRP WHO. A Study of the Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate in Type 2 Diabetes. NCT01149421. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01149421 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
079	ICTRP WHO. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-4). NCT01191268. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01191268 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A8, bereits bewertet

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
080	ICTRP WHO. A Study to Evaluate the Effect of LY2189265 on the Speed at Which Food and Drink Leaves the Stomach in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01215968. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01215968 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
081	ICTRP WHO. LY2189265 and Atorvastatin Interaction Study. NCT01250834. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01250834 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
082	ICTRP WHO. A Single Dose Study of LY2189265 in Subjects With Varying Degrees of Hepatic (Liver) Impairment. NCT01253304. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01253304 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
083	ICTRP WHO. Effect of LY2189265 on Insulin Secretion in Response to Intravenous Glucose. NCT01300260. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01300260 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
084	ICTRP WHO. A Study to Compare the Concentrations of LY2189265 After Different Methods of Administration to Healthy Volunteers.. NCT01301092. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01301092 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
085	ICTRP WHO. A Study of the Effect of LY2189265 on Two Blood Pressure Drugs. NCT01324388. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01324388 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
086	ICTRP WHO. A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. NCT01408888. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01408888 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
087	ICTRP WHO. A Study of the Effect of Dulaglutide on the Action of Warfarin in Healthy Participants. NCT01432938. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01432938 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
088	ICTRP WHO. A Study of the Effect of Dulaglutide on How Body Handles Digoxin in Healthy Participants. NCT01436201. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436201 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
089	ICTRP WHO. A Study of the Effect of Dulaglutide on How the Body Handles Oral Contraceptive in Healthy Female Participants. NCT01458210. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458210 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
090	ICTRP WHO. A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01468181. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01468181 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
091	ICTRP WHO. A Study to Compare the Effect of Giving Dulaglutide Using an Auto-injector Versus a Manual Syringe. NCT01524770. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01524770 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
092	ICTRP WHO. A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01558271. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01558271 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
093	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01584232. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01584232 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
094	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide in Chinese Participants. NCT01667900. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01667900 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
095	ICTRP WHO. Study of How Dulaglutide Compares to Placebo in Participants With Type 2 Diabetes Who Are Also on Sulfonylurea Therapy (AWARD-8). NCT01769378. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01769378 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
096	ICTRP WHO. A Study of LY3298176 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes (T2DM). NCT02759107. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759107 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
097	ICTRP WHO. Effects of Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1) Analogues on Fluid Intake. NCT03141632. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141632 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
098	ICTRP WHO. Protocol H9X-MC-GBGE(b) A Randomized, Parallel-Arm, Double-Blind Study of Efficacy and Safety of Dulaglutide When Added to SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-10: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes – 10). EUCTR2015-002095-24-CZ. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002095-24-CZ . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
099	ICTRP WHO. Efficacy and Safety Study of Investigational Dulaglutide Doses in Participants with Type 2 Diabetes on Metformin Therapy.. EUCTR2017-003490-33-SK. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003490-33-SK . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
100	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Dulaglutide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes.. NCT02648204. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648204 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
101	ICTRP WHO. A Study of the Glucodynamic Effects of Dulaglutide (LY2189265) in Japanese Participants With Type 2 Diabetes. NCT03315780. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03315780 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
102	ICTRP WHO. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, 18-Week Trial of Investigational Dulaglutide Doses versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin Monotherapy. EUCTR2016-002494-34-CZ. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002494-34-CZ . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
103	ICTRP WHO. Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND). NCT01394952. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01394952 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
104	ICTRP WHO. Dulaglutide in Diabetic Patients, Relationship Between Arterial Stiffness, Endothelial Function, Clinical and Laboratory Variables. NCT03824002. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03824002 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
105	ICTRP WHO. Dulaglutide and Insulin Microsecretion in Type 1 Diabetes. NCT03668470. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03668470 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
106	ICTRP WHO. A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus. KCT0000614. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000614 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
107	ICTRP WHO. A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus. KCT0000576. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000576 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
108	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination (FRC) Versus GLP-1 Receptor Agonist in Patients With Type 2 Diabetes, With a FRC Extension Period. NCT02787551. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02787551 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
109	ICTRP WHO. Metabolic Phenotyping During Stress Hyperglycemia in Cardiac Surgery Patients. NCT03743025. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03743025 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
110	ICTRP WHO. The efficacy of dulaglutide in diabetic patients. JPRN-UMIN00019975. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00019975 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
111	ICTRP WHO. Comparison of the efficacy and safety of dulaglutide in combination with insulin compared with insulin alone in diabetes patients who are receiving high dose glucocorticoids therapy: a randomized, open-label trial. JPRN-UMIN000020037. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020037 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
112	ICTRP WHO. The efficacy and safety of switching from linagliptin to once-weekly dulaglutide in hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus (pilot study). JPRN-UMIN000021944. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021944 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
113	ICTRP WHO. Differences about effectiveness of CGM and treatment satisfaction between dulaglutide and omarigliptin. JPRN-UMIN000021953. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021953 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
114	ICTRP WHO. Efficacy and safety of dulaglutide when used instead of sitagliptin in type 2 diabetic patients. JPRN-UMIN000023245. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023245 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
115	ICTRP WHO. Match-up of two once weekly GLP-1 receptor agonists (exenatide, dulaglutide) about efficacy and satisfaction. JPRN-UMIN000023394. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023394 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
116	ICTRP WHO. The effect of switching basal insulin regimen to dulaglutide on efficacy and safety in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. JPRN-UMIN000023914. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023914 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
117	ICTRP WHO. Effects of dulaglutide and trelagliptin on beta-cell function in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. JPRN-UMIN000024164. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024164 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
118	ICTRP WHO. Safety and Efficacy of dulaglutide therapy for perioperative glycaemic control. JPRN-UMIN000024342. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024342 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
119	ICTRP WHO. Verification of GLP-1 receptor agonist (Dulaglutide) additive effect on basal insulin therapy in patients with T2DM. JPRN-UMIN000024447. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024447 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
120	ICTRP WHO. Investigation of satisfaction, efficacy and safety after switching from daily GLP-1 receptor agonist to weekly dulaglutide in patients with type 2 diabetes -open label, randomized, parallel group controlled clinical study-. JPRN-UMIN000024552. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024552 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
121	ICTRP WHO. Examination of additive effects of dulaglutide and empagliflozin to type 2 diabetic patients with poor glycemic control despite insulin administration.. JPRN-UMIN000024703. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024703 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
122	ICTRP WHO. Safety and efficacy of dulaglutide therapy for the inpatient management of general medicine patients with type 2 diabetes. JPRN-UMIN000025006. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025006 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
123	ICTRP WHO. Prospective Comparison of SGLT-2 inhibitor, Luseogliflozin, versus GLP-1 Receptor Agonist, Dulaglutide, on Regression of Coronary Atherosclerosis with Type 2 Diabetes Mellitus who have Undergone Percutaneous Coronary Intervention: Open-label Randomized Parallel-group Trial. JPRN-UMIN000026630. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026630 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
124	ICTRP WHO. Elucidation of Mechanisms Underlying Glucose-lowering Effect of Dulaglutide Using C13-acetate Breath Test and Its Anti-arteriosclerotic Effect Using Endothelial Function Test in Japanese Working T2DM Patients. JPRN-UMIN000026679. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026679 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
125	ICTRP WHO. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes. JPRN-UMIN000027255. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027255 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
126	ICTRP WHO. Study of improvement effect by switching to duraglutide or addition of empagliflozin to patients with poor blood glucose control under multidrug combination including dipeptidyl peptidase-4inhibitor(Randomized openlabel comparative clinical study). JPRN-UMIN000027913. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027913 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
127	ICTRP WHO. Impact of switching from once-weekly GLP1receptor agonist to once-weekly DPP4inhibitor(Omaligliptin)therapy on glycemic control parameters in type 2 diabetes patients undergoing hemodialysis.. JPRN-UMIN000029739. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029739 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
128	ICTRP WHO. Observation of using GLP-1 receptor agonist for wellness of brain activity in type 2 diabetes patients with mild cognitive impairment. JPRN-UMIN000030840. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030840 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
129	ICTRP WHO. Effect of dulaglutide versus liraglutide on glucose variability and oxidative stress and endothelial function in type 2 diabetes patients. JPRN-UMIN000034353. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034353 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
130	ICTRP WHO. Safety and efficacy of linagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients with type 2 diabetes. JPRN-UMIN000034778. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034778 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
131	ICTRP WHO. A Phase 4 Study of Dulaglutide When Added to Insulin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. JPRN-JapicCTI-163373. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163373 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
132	ICTRP WHO. Prospective Comparison of SGLT-2 inhibitor, Luseogliflozin, versus GLP-1 Receptor Agonist, Dulaglutide, on Regression of Coronary Atherosclerosis with Type 2 Diabetes Mellitus. JPRN-jRCTs031180408. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180408 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
133	ICTRP WHO. An exploratory clinical trial about the efficacy and safety of GLP-1 receptor agonist dulaglutide in maintenance hemodialysis patients with type 2 diabetes treated with insulin. JPRN-UMIN000024283. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024283 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
134	ICTRP WHO. Efficacy and safety of dulaglutide when used instead of exenatide extended-release in type 2 diabetic patients. JPRN-UMIN000019031. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019031 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
135	ICTRP WHO. Comparison of efficacy of liraglutide and dulaglutide in type 2 diabetes mellitus patients. JPRN-UMIN000019070. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019070 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
136	ICTRP WHO. Comparison of efficacy and safety of exenatide extended-release and dulaglutide in type 2 diabetes mellitus patients who are insufficiently controlled with oral antidiabetic agents. JPRN-UMIN000019096. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019096 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
137	ICTRP WHO. A Phase 2, 12-Week, Double-Blind, Efficacy and Safety of GX-G6 in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03962010. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03962010 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
138	ICTRP WHO. A Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2). CTRI/2010/091/000300. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000300 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
139	ICTRP WHO. Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. CTRI/2016/05/006917. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006917 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
140	ICTRP WHO. Comparison of Dulaglutide with Placebo in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. CTRI/2017/08/009266. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009266 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
141	ICTRP WHO. Study on Type 2 Diabetes Mellitus patients in India being started on Dulaglutide. CTRI/2018/07/015003. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/015003 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
142	ICTRP WHO. Smoking Cessation Facilitated by Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Analogues. NCT03204396. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03204396 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
143	ICTRP WHO. Researching an Effect of GLP-1 Agonist on Liver Steatosis (REALIST). NCT03648554. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03648554 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
144	ICTRP WHO. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared to Dulaglutide in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03861052. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861052 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
145	ICTRP WHO. A 52-Week, Open-Label, Long-Term Safety Study of LY2189265 in Combination With Monotherapy of Oral Antihyperglycemic Medications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. JPRN-JapicCTI-111706. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111706 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
146	ICTRP WHO. A Phase 3 Study of LY2189265 Monotherapy Compared to Placebo and Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. JPRN-JapicCTI-121796. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121796 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
147	ICTRP WHO. A Phase 4 Study to Evaluate Glucodynamic Effects of Dulaglutide in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. JPRN-JapicCTI-173754. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173754 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
148	ICTRP WHO. Comparison glycemic excursions of short-acting glucagon-like peptide 1 (GLP-1) Receptor Agonists (RAs) (Liraglutide) with long-acting GLP-1 RAs (Dulaglutide). JPRN-UMIN000032125. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032125 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
149	ICTRP WHO. An investigation of therapeutic efficacy when switching from intensive insulin therapy to long-acting insulin plus either dulaglutide or empagliflozin in type 2 diabetes patients. JPRN-UMIN000036788. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036788 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
150	ICTRP WHO. Effect of Exenatide LAR or Dulaglutide on the Variability of 24-hour Heart Rate and Blood Pressure in Type 2 Diabetes. NCT03444142. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03444142 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
151	ICTRP WHO. Comparison of Liraglutide vs. Dulaglutide in type 2 diabetic outpatients using Flash Glucose monitoring (FGM). JPRN-UMIN000030624. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030624 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
152	ICTRP WHO. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03131687. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131687 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
153	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide in Healthy Participants. NCT03363906. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03363906 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
154	ICTRP WHO. Effect of Dulaglutide on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. NCT03590626. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590626 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
155	ICTRP WHO. A Study of the Efficacy and Safety of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03495102. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03495102 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
156	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Efpeglenatide Versus Dulaglutide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin. NCT03684642. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684642 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
157	ICTRP WHO. A Study Comparing the Dulaglutide Pen and the Semaglutide Pen. NCT03724981. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724981 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
158	ICTRP WHO. A Study Comparing Dulaglutide With Insulin Glargine on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes (T2D) and Moderate or Severe Chronic Kidney Disease (CKD). NCT01621178. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621178 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
159	ICTRP WHO. A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01644500. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644500 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
160	ICTRP WHO. A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01648582. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01648582 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
161	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type II Diabetes. NCT02152371. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02152371 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
162	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02597049. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597049 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
163	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes. NCT02750410. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02750410 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
164	ICTRP WHO. A Study of Investigational Dulaglutide Doses in Participants With Type 2 Diabetes on Metformin Monotherapy. NCT02973100. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02973100 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
165	ICTRP WHO. Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide Both in Combination With One OAD (Oral Antidiabetic Drug) in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. NCT03015220. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015220 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
166	ICTRP WHO. Effects of GLP-1 Analogues on Fluid Intake in Patients With Primary Polydipsia (The GOLD-Study). NCT02770885. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02770885 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
167	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes. NCT02963766. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963766 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
168	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-Blind Study with an Open-Label Extension Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Placebo in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2016-000361-22. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000361-22/DE . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
169	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-Blind, Parallel Arm Study of the Efficacy and Safety of Investigational Dulaglutide Doses When Added to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2017-003490-33. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003490-33/SK . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
170	EU Clinical Trials Register. Protocol H9X-MC-GBGE(b) A Randomized, Parallel-Arm, Double-Blind Study of Efficacy and Safety of Dulaglutide When Added to SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-10: As.... 2015-002095-24. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002095-24/CZ . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
171	EU Clinical Trials Register. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, 18-Week Trial of Investigational Dulaglutide Doses versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin Monotherapy. 2016-002494-34. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002494-34/PL . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
172	EU Clinical Trials Register. The Effect of Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes: Researching Cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND). 2010-023799-21. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023799-21/DE . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
173	EU Clinical Trials Register. A 56-week, Multicenter, Open-label, Active-controlled, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Epeglenatide Once Weekly Compared to Dulaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 2017-002956-10. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002956-10/PL . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
174	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate or Severe Chroni.... 2012-000829-44. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000829-44/HU . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
175	EU Clinical Trials Register. Protocol H9X-MC-GBDG A Randomized, Parallel-Arm, Double-Blinded Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Sulfonylurea Therapy.... 2012-002911-24. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002911-24/AT . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
176	EU Clinical Trials Register. The Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate, as Assessed by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2010-019581-82. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019581-82/DE . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
177	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing the Effect of Dulaglutide 1.5 mg with Placebo on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes on Basal Insulin Glargine (AWARD-9: Assessment of We.... 2012-004229-25. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004229-25/IT . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
178	EU Clinical Trials Register. Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. 2014-005375-91. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005375-91/FI . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
179	EU Clinical Trials Register. Dulaglutide And Insulin MicrosecretiON in type I Diabetes - DIAMOND. 2018-000393-29. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000393-29/FR . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
180	EU Clinical Trials Register. A 26-Week Randomized, Open-label, Active Controlled, Parallel-group, Study Assessing the Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination in Adults with Type 2 Diabe.... 2014-004850-32. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004850-32/DE . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
181	EU Clinical Trials Register. A Phase 2 Study of Once-Weekly LY3298176 Compared with Placebo and Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2016-004179-33. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004179-33/PL . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
182	EU Clinical Trials Register. The Impact of LY2189265 versus Metformin on Glycemic Control in Early Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3: Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes-3). 2009-014841-10. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014841-10/DE . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
183	EU Clinical Trials Register. Estudio abierto, aleatorizado, con dos ramas paralelas, comparativo de no inferioridad de los efectos de dos dosis de LY2189265 versus insulina glargina sobre el control glucÃ©mico en pacientes con 2009-014803-30. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014803-30/IT . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
184	EU Clinical Trials Register. ComparaciÃ³n del efecto de LY2189265 frente a insulina glargina, administrados en combinaciÃ³n con insulina lispro, para el tratamiento hasta alcanzar el objetivo, en pacientes con diabetes mellitus 2010-019223-55. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019223-55/ES . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A8, bereits bewertet
185	EU Clinical Trials Register. Assessment of Dose-Dependent Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Treated only with Lifestyle Interventions. 2008-005128-10. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005128-10/DK . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
186	EU Clinical Trials Register. A Phase 2/3, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Once-Weekly, Subcutaneous LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. 2007-007198-21. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-007198-21/ES . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
187	PharmNet.Bund. A Randomized, Double-Blind Study with an Open-Label Extension Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Placebo in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2016-000361-22. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
188	PharmNet.Bund. A 26-Week Randomized, Open-label, Active Controlled, Parallel-group, Study Assessing the Efficacy and Safety of the InsulinGlargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination in Adults with Type 2Diabetes Inadequately Controlled on GLP-1 Receptor Agonist andMetformin (alone or with Pioglitazone and/or SGLT2 inhibitors), Followed by a Fixed Ratio Combination Single-arm 26-Week Extension Period. 2014-004850-32. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
189	PharmNet.Bund. Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. 2014-005375-91. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
190	PharmNet.Bund. Protocol H9X-MC-GBGE(b)A Randomized, Parallel-Arm, Double-Blind Study of Efficacy and Safety of Dulaglutide When Added to SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-10: Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes - 10). 2015-002095-24. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
191	PharmNet.Bund. The Effect of Dulaglutide on Major Cardiovascular Events inPatients with Type 2 Diabetes: Researching CardiovascularEvents with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND). 2010-023799-21. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
192	PharmNet.Bund. The Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate, as Assessed by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2010-019581-82. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
193	PharmNet.Bund. A Phase 2/3, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Once-Weekly, Subcutaneous LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. 2007-007198-21. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

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 4-69 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 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel (26 Wo.):</p> <p>Veränderung (vom Ausgangswert) des HbA_{1c}-Wertes (glykosyliertes Hämoglobin) nach 26 Wo. bei einer Behandlung mit einer wöchentlichen Dosis Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der täglichen Gabe von Liraglutid 1,8 mg bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), die Metformin (Met) einnehmen.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Sekundäre Ziele (26, 52 Wo.):</p> <p>Vergleich der glykämischen Kontrolle gemessen an der Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (vom Ausgangswert) nach 26 Wo. bei einer Behandlung mit Dulaglutid gegenüber Liraglutid. Es sollte gezeigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überlegenheit von Dulaglutid gegenüber Liraglutid nach 26 Wo. <p>Weitere Sekundäre Ziele (26 Wo.):</p> <p>Vergleich der Effektivität und Sicherheit/Verträglichkeit von Dulaglutid und Liraglutid nach 26 Wo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körpergewicht und BMI • FPG • 7-Point SMBG • Patienten mit HbA_{1c} <7,0% und ≤6,5% • HOMA2-%B • GI unerwünschte Ereignisse • Reaktion an der Injektionsstelle • Kardiovaskuläre Sicherheit: berichtete und beobachtete Ereignisse, EKG-Parameter, Herzfrequenz und Blutdruck • Schilddrüse und des Pankreas: Serum-Calcitonin und Inzidenz der Ereignisse beobachteter akuter Pankreatitis und der Pankreasenzyme • Hypoglykämien • Lipid Parameter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Allergie- und Überempfindlichkeitsreaktionen Immunsystem: Bewertung des Dulaglutide-anti-Drug-Antikörper-Titers und der unerwünschten Ereignisse unter den Dulaglutid-Patienten EQ-5D IW-ADL IW-SP Vergleich der Effekte von Dulaglutid und Liraglutid unter Berücksichtigung des Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c} <7,0% zu Woche 26, die keine anhaltende Übelkeit bzw. kein anhaltendes Erbrechen berichtet haben
-		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert Zuteilungsverhältnis: 1:1 Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer Verblindung: open-label Studienhorizont: 26 Wochen (4 Woche Follow-up) Design: parallel, zweiarmig Studienorganisation: multizentrisch Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerungen</p> <p>Es wurden nur relevante Änderungen aufgelistet, die einen unmittelbaren Bezug zu der Fragestellung haben (Design (z. B. Intervention, cross-over), Fallzahl, Studienhorizont, Outcomes, Einschlusskriterien).</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Definition für den Abbruch der Studienmedikation Weitere Spezifizierung von Patienten, die im Rahmen einer schweren, persistierenden Hypoglykämie behandelt wurden <p>Veränderungen in der geplanten Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> Version 1 des SAP: 28.06.2012 (vor Aufnahme des ersten Patienten); Version 2 des SAP: 31.10.2013 (vor Abschluss der Datenaufnahme) zusätzliche Analysen von Endpunkten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und für HTA-Behörden, Spezifizierung wichtiger Protokollverletzungen
4	Probanden / Patienten	Erwachsene T2DM Patienten, die trotz angepasster Ernährung und körperlichen Aktivitäten, die Met als Monotherapie bekamen und einen HbA _{1c} –Wert $\geq 7\%$ und $\leq 9,5\%$ zu V1 hatten.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> Männer oder nicht-schwangere Frauen ≥ 18 Jahre alt diagnostizierter T2DM entsprechend der Diagnostikkriterien der WHO Patienten ohne optimale Kontrolle mit Diät, Sport und einer Metformindosis ≥ 1.500 mg/Tag, die über mind. 3 Monate vor dem Screening eine stabile Dosis erhalten haben HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ und $\leq 10,0\%$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5. Akzeptanz der Weiterbehandlung mit Metformin während der Studie, so wie es im Protokoll vorgesehen ist</p> <p>6. stabiles Gewicht (+/- 5%) mind. drei Monate vor dem ersten Studienbesuch</p> <p>7. BMI \leq45 kg/m²</p> <p>8. Patienten, die motiviert, fähig und gewillt waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> SMBG Profile anzulegen 1-mal wöchentlich subkutan zu injizieren (Sehbeeinträchtigte oder körperlich beeinträchtigte Patienten benötigen geschulten, persönlichen Assistenten) ein Studientagebuch zu führen. <p>9. Gebärfähige Frauen mussten:</p> <ol style="list-style-type: none"> einen negativen Serum-Schwangerschaftstest zu V1 nachweisen und das Einverständnis zu einer sicheren Empfängnisverhütung für die Studiendauer und für einem Monat nach letzter Dosisverabreichung geben und durften sich nicht in der Stillphase befinden <p>10. Patienten, die eine schriftliche Einverständniserklärung (IC) im Einklang mit den lokalen gesetzlichen und ethischen Bestimmungen zur Studie abgaben.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> T1DM-Patienten. in der Anamnese \geq1 berichtete Episode einer Ketoazidose oder eines hypersmolaren Zustands/Komas Behandlung mit einem OAD außer Metformin beim ersten Studienbesuch oder innerhalb von 3 Monaten davor Einsatz von Insulin außerhalb einer Schwangerschaft innerhalb der letzten zwei Jahre mit Ausnahme einer Kurzzeitbehandlung unter akuten Zuständen und bis zu einem Maximum von 4 Wochen; Insulineinsatz innerhalb von 3 Monaten vor dem ersten Studienbesuch war ein Ausschlusskriterium Verwendung von Medikamenten, die einen Gewichtsverlust unterstützen sollen (innerhalb von 3 Monaten vor dem ersten Studienbesuch) Patienten, die innerhalb von 4 Wo. vor dem Screening eine langfristige (länger als 14 Tage) systemische Glukokortikoidtherapie (ausgenommen topische, intraokulare, intranasale Präparate oder Inhalationspräparate) erhielten. <ul style="list-style-type: none"> eine der folgenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen innerhalb von 2 Monaten vor dem ersten Studienbesuch: akuter Myokardinfarkt, Herzversagen entspr. NYHA Klasse III oder IV oder eine Durchblutungsstörung des Gehirns (Schlaganfall) bekannte klinisch signifikante Abnormität der Magenentleerung (z. B. schwere diabetische Gastroparese oder eine Obstruktion des Magenausgangs) oder Erhalt einer Magen-Bypass-OP oder einer restrictive bariatric surgery

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • akute oder chronische Hepatitis, Zeichen oder Symptome anderer Lebererkrankungen oder ALT-Level ≥ 3 Mal so hoch wie das obere Limit des Referenzrahmens, bestimmt durch das Zentrallabor zum ersten Studienbesuch (Patienten mit nicht-alkoholischer Fettleber waren geeignet) • chronische Pankreatitis oder akute idiopathische Pankreatitis in der Anamnese oder Diagnose einer chronischen Pankreatitis innerhalb von 3 Monaten vor dem erste Studienbesuch • laut Zentrallabor ein Serumkreatinin $\geq 2,5$ mg/dL (männlich) oder $\geq 1,4$ mg/dL (weiblich) oder eine Kreatinin-Clearance < 60 mL/min zum ersten Studienbesuch • Zeichen einer signifikanten, endokrinen Abnormalität aus Sicht des Prüfarztes • in der Familien- oder eigenen Anamnese eine Typ 2A oder Typ 2B multiple endokrine Neoplasie (MEN 2A oder 2B) bei Fehlen einer bekannt C-Zell-Hyperplasie • in der Familien- oder eigenen Anamnese eine medulläre C-Zell-Hyperplasie, fokale Hyperplasie, ein Karzinom (inkl. vereinzelt, familiäres oder teilweises MEN 2A oder 2B Syndrom) • ein Serum-Calcitonin ≥ 20 pg/mL nach Bestimmung durch das Zentrallabor • Zeichen einer signifikanten, aktiven Autoimmunabnormalität (z. B. Lupus, RA) • jede andere Erkrankung, die hier nicht gelistet ist (z. B. Hypersensitivität), die aber eine Kontraindikation für den Einsatz von Dulaglutid, Metformin oder Liraglutid bedeutet • erhaltene Organtransplantation (ausgenommen Keratoplastik) • in der Anamnese ein aktives oder unbehandeltes Malignom oder in Remission von einem klinisch signifikanten Malignom (ausgenommen Basal- und Plattenepithelkarzinom, in situ Zervixkarzinom oder in situ Prostatakrebs) innerhalb von 5 Jahren vor dem ersten Studienbesuch • jede andere Auffälligkeit in der Anamnese (z. B. Alkohol- oder Drogenabusus oder psychiatrische Störung), die aus Sicht des Prüfarztes die Einhaltung des Studienprotokolls durch den Patienten gefährden würde • eine hämatologische Grunderkrankung, die Einfluss auf die Messung des HbA_{1c} haben kann (z. B. hämolytische Anämie oder Sichelzellerkrankheit) • Arbeitnehmer des von Eli Lilly • befinden sich derzeit in einer klinischen Studie (oder Abbruch innerhalb der letzten 30 Tage erfolgt), die den Off-Label-Use eines Prüfmedikaments oder Apparate oder in jede andere Form der medizinischen Forschung eingebunden, die mit der vorliegenden Studie medizinisch oder wissenschaftlich nicht kompatibel ist • vorheriges Fehlschlagen, Abbrechen, Abschließen oder Rückzug aus der vorliegenden Studie oder Randomisierung zu einer anderen Studie mit Dulaglutid

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch Studie, 62 Studienzentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Dulaglutid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • initiierte Dosis von 1,5 mg einmal je Woche (stabil über die Dauer der Studie) • Verabreichung in vorgefüllten Spritzen zur s.c.-Verabreichung durch den Patienten als einzelne Dosis je Woche • begleitende Medikation: Metformin ≥ 1.500 mg/Tag <p>Liraglutid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • initiierte Dosis von 0,6 mg/Tag, nach einer Woche Erhöhung der täglichen Dosis auf 1,2 mg/Tag, Erhöhung nach der folgenden Woche auf eine tägliche Dosis von 1,8 mg • Fertig-Pens zur Verabreichung (3 mL Inhalt) durch den Patienten in mehreren Dosen • begleitende Medikation: Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
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>Primäres Ziel (26 Wo.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des HbA_{1c} von Baseline bis Woche 26, bestimmt durch das Zentrallabor <p>Sekundäre Ziele (8, 12, 26.Wo.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des HbA_{1c} von Baseline zu vordefinierten Zeitpunkten (Woche 8 und 12) • FPG (tatsächliche Werte und Veränderung von Baseline zu vordefinierten Zeitpunkten) • 7-Punkt-SPMG-Profile (tatsächliche Werte und Veränderung von Baseline zu vordefinierten Zeitpunkten). Patienten füllten 2 Profile über einen Zeitraum von 24 h vor bestimmten Studienbesuchen durch • Veränderung in Körpergewicht und BMI von Baseline zu vordefinierten Zeitpunkten • Funktion der Beta-Zellen, bewertet nach HOMA 2-%B, bewertet und verglichen für beide Behandlungsgruppen bei Baseline und zu vordefinierten Zeitpunkten • Anteil der Patienten, die den HbA_{1c} von <7,0% oder <6,5% zu vordefinierten Zeitpunkten erreicht haben • EQ-5D • IW-ADL • IW-SP • Erhebung aller unerwünschten Ereignisse unabhängig vom Bezug zur Studienmediation (nach MedDRA) • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Ereignisse, die zum Tod führten; Ereignisse, die zu einer anfänglichen oder verlängerten Krankenhausaufnahme führten; lebensgefährdende Ereignisse; Ereignisse, die zu anhaltender oder schwerwiegender Behinderung/Untauglichkeit führten; Ereignisse, die mit einer kongenitalen Anomalie/einem Geburtsfehler assoziiert waren; oder Ereignisse, die aus einem anderen Grund durch den Prüfarzt als signifikant eingestuft wurden) • Vitalzeichen (systolische und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz) • EKGs

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Laboruntersuchungen (Screening und Woche 26), vollständiges Blutbild, Urinanalyse, Albumin-/Kreatininwerte (Screening und Woche 26), Amylase, Lipase, Calcitonin (Baseline, Woche 12 und 26) und Lipide (Woche 0 und 26) • Dulaglutid ADA (Bewertung zu Baseline und Woche 26) • hypoglykämische Ereignisse • Entscheidung zu unerwünschten Ereignissen von Interesse: besondere Ereignisse von besonderem Interesse wurden von unabhängigen Experten blind erhoben
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine beschrieben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Dulaglutid (1,5 mg) gegenüber Liraglutid (1,8 mg) mit einer Power von 90% mussten 222 Studienteilnehmer je Arm die Studie abschließen</p> <p>Annahmen: 0-Unterschied im HbA_{1c} der beiden Gruppen; 0,4%-ige Grenze der Nicht-Unterlegenheit, gemeinsame Standardabweichung (SD) von 1,3% für die Veränderung von Baseline, 0,05 zweiseitiges Signifikanzniveau und 25% Drop-Out Rate.zu Woche 26</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen</p> <p>Zwischenanalysen wurden für diese Studie weder geplant noch durchgeführt.</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die trotz vorliegender Ausschlusskriterien versehentlich in die Studie randomisiert wurden, konnten unter Voraussetzung des verantwortlichen medizinischen Direktors von Eli Lilly und dem Vorliegen folgender Kriterien in der Studie verbleiben: <ul style="list-style-type: none"> – aus Sicht des Prüfarztes und des klinischen Arztes von Eli Lilly keine Sicherheitsbedenken, die einen Verbleib in der Studie verbieten würden – das Studiendesign (inkl. Protokoll) erfordert Follow-up-Daten der gesamten ITT-Population – der klinische Arzt und der Prüfarzt entscheiden, dass es für den Patienten akzeptabel ist, weiter in der Studie zu verbleiben, unabhängig vom Erhalt des Prüfpräparats – Information an den Statistiker – Information des Patienten durch den Prüfarzt über die versehentliche, falsche Aufnahme • bei Abbruch der Einnahme der Studienmedikation soll der Patient zur Erhebung der Follow-up-Daten in der Studie verbleiben • Abbruch der Einnahme des Studienmedikamentes: <ul style="list-style-type: none"> – nach Studienbeginn festgestellte oder entwickelte Kontraindikation – Entscheidung des Prüfarztes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - neue Diagnose einer akuten oder chronischen Pankreatitis - neue Diagnose einer akuten Hepatitis oder bestätigter Laborabnormitäten der Leberwerte, die eine weitere Untersuchung erforderlich machen - veränderte Kreatinin-Clearance von <60 mL/min - nach Randomisierung beobachtete erhöhte Calcitoninwerte - neue Diagnose einer C-Zell-Hyperplasie oder eines medullären Schilddrüsenkarzinoms • Abbruch der Studienteilnahme: <ul style="list-style-type: none"> - Feststellung oder Entwicklung eines Ausschlusskriteriums nach Aufnahme (ausgenommen entspr. der Liste oben) - Aufnahme des Patienten in eine andere klinische Studie mit einem Prüfpräparat oder Aufnahme in eine andere Art der medizinischen Forschung, die wissenschaftlich oder medizinisch nicht mit dieser Studie vereinbar war - eintretende Schwangerschaft während der Studie - initiieren eines nicht-Studienrelevanten GLP-1-Rezeptoragonisten und der Patient lehnt die Weitereinnahme dieses Medikamentes ab - Entwicklung eines Sicherheitsrelevanten Ausschlusskriteriums - Stop der Studienteilnahme durch den pU aus medizinischen, Sicherheits-, regulatorischer oder anderen Gründen, die mit den anzuwendenden Gesetzen, Regularien oder GCP vereinbar ist
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computerrandomisierung über ein Interaktives Voice Response-System (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Strata: <ul style="list-style-type: none"> • Länderzugehörigkeit • Baseline HbA_{1c}-Wert (≤8,5; >8,5)
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	Übermittlung der Zuteilung Durch IVRS Allocation Concealment Methodenimmanent durch IVRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Durchführung der Zuteilung Zuteilung der Studienteilnehmer in Gruppen durch IVRS Aufnahme in die Studie Durch Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	a) open-label, keine Verblindung der Patienten gegenüber ihrer Therapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>b) open-label, Prüfarzt war nicht verblindet; Erhebung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse wurde von separaten Experten verblindet erhoben</p> <p>c) Es waren alle Personen, die die Zielgrößen bewertet haben verblindet. Verblindung durch IVRS</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Soweit im Einzelfall nicht anders vermerkt, wurden die Behandlungseffekte alle mit einem 2-seitigen Alpha-Level von 0,05 und einen zweiseitigen Konfidenzintervall von 95% getestet.</p> <p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mixed-Model Repeated Measure (MMRM) Analyse, Restricted Maximum Likelihood (REML) • Wiederholung des primären MMRM unter Verwendung der PP- und der Completers-Populationen zur Sensitivitätsanalyse • Last Observation Carried Forward (LOCF) Kovarianzanalyse (ANCOVA) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Last Observation Carried Forward (LOCF) Kovarianzanalyse (ANCOVA) • Mixed-Model Repeated Measure (MMRM) Analyse, Restricted Maximum Likelihood (REML) <p>Veränderungen der FPG</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mixed-Model Repeated Measure (MMRM) Analyse, Restricted Maximum Likelihood (REML) <p>alle weiteren sekundären Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Last Observation Carried Forward (LOCF) Kovarianzanalyse (ANCOVA) <p>Studienpopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intention To Treat (ITT) <ul style="list-style-type: none"> ○ alle randomisierten Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation ihres zugewiesenen Studienarms erhalten haben • Per Protocol (PP) <ul style="list-style-type: none"> ○ alle Patienten der ITT, die die folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine wesentlichen Verletzungen des Studienprotokolls ▪ Abschluss der Behandlungsphase (26 Wochen, Studienbesuch 10) zur Bewertung des primären Zielkriteriums ▪ waren bei mind. 75% der Studienbesuche zu mind. 75% compliant mit der Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Completers <ul style="list-style-type: none"> ○ alle Patienten der ITT, die die Studie ohne Erhalt von Notfallmedikation für schwere, anhaltende Hyperglykämie und ohne Erhalt von alternativer antihyperglykämischer Medikation, auf die das Absetzen der Studienmedikation folgte, abgeschlossen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalyse - HbA_{1c}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Alter (<65 Jahre und ≥65 Jahre) • Abstammung • Ethnizität • Landeszugehörigkeit • Dauer der Erkrankung T2DM • BMI zur Baseline • HbA_{1c} zur Baseline (≤8,5% und >8,5%) <p>Subgruppenanalyse - Gewicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Alter (<65 Jahre und ≥65 Jahre) • Abstammung • Ethnizität • Landeszugehörigkeit • Dauer der Erkrankung T2DM • BMI zur Baseline
-		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<p>a) n=599 Interventionsgruppe Dulaglutid 1,5 mg: n=299 Kontrollgruppe Liraglutid: n=300</p> <p>b) siehe a)</p> <p>c) n=559 Interventionsgruppe Dulaglutid 1,5 mg: n=277 Kontrollgruppe Liraglutid: n=282</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Angaben bezogen auf 26 Wochen Studiendauer:</p> <p>Interventionsgruppe Dulaglutid 1,5 mg: n=22</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13 Unerwünschte Ereignisse • 5 Entscheidung des Studienteilnehmers • 2 Lost-to-Follow-up • 1 Protokollverletzungen • 1 Entscheidung des Prüfarztes <p>Kontrollgruppe Liraglutid: n=18</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 Unerwünschte Ereignisse • 7 Entscheidung des Studienteilnehmers • 3 Lost-to-Follow-up • 1 Entscheidung des Prüfarztes
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • geplanter erster Patient: Juli 2012 • geplanter letzter Patient: Januar 2014 • tatsächlicher erster Patient: 20.07.2012 • tatsächlicher letzter Patient: 25.11.2013

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Transaminaselevel, ANCOVA: Analysis of Covariance; BMI: Body Mass Index; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FPG: Nüchternplasmaglukose; GCP: Good Clinical Practice; GI: Gastrointestinaltrakt; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; HTA: Health Technology Assessment; HOMA2-%B: Homeostasis Model Assessment 2 of steady-state β-cell function; IC: Informed Consent (Einverständniserklärung); ICD: Informed Consent Document; ITT: Intention To Treat; IVRS: Interactive Voice Response System; IW-ADL: Impact of Weight on Activities of Daily Living; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; LOCF: Last Observation Carried Forward; MEN: Multiple endokrine Neoplasie; Met: Metformin; mg/dL: Milligramm/Deziliter; min: Minute; mL: Milliliter; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; NYHA: New York Heart Association; OAD: Orale(s) Antidiabetika (Antidiabetikum); pg/mL: Picogramm/Milliliter; PP: Per Protocol; REML: Restricted Maximum Likelihood; SAP: Statistischer Analyseplan; s.c.: Subkutan; SD: Standardabweichung; SMBG: Self-Monitored Blood Glucose; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; V: Visite; WHO: World Health Organization; Wo.: Woche(n);

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

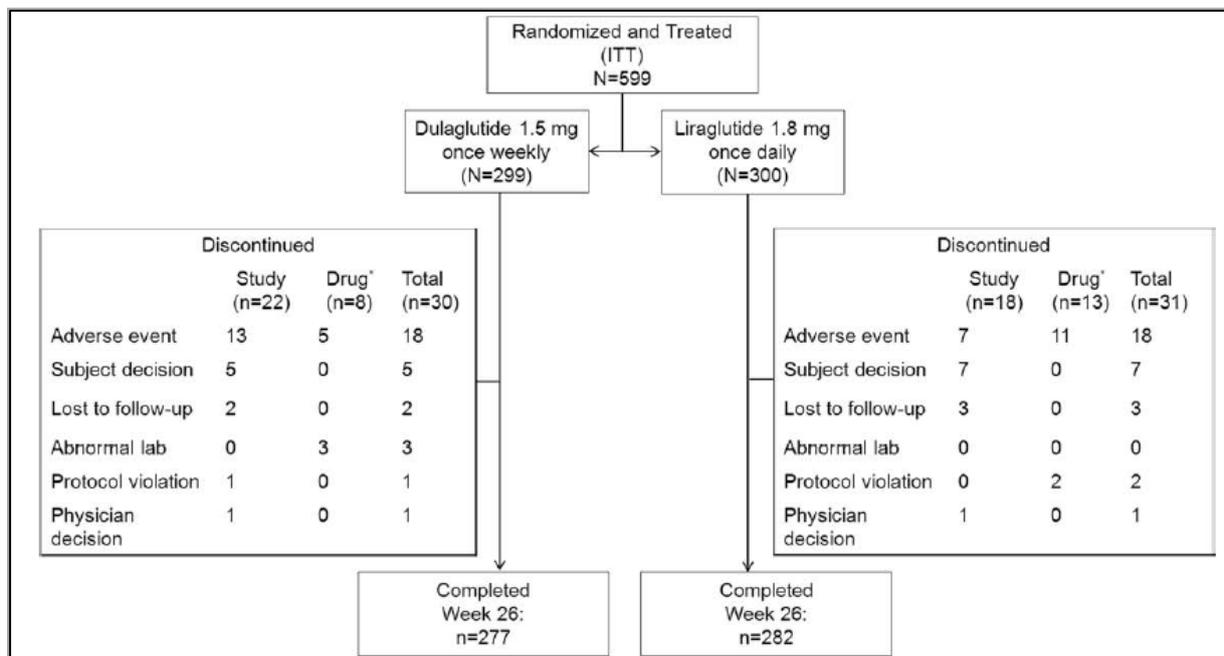


Abbildung 4-6: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6)

ITT: Intention to Treat; mg: Milligramm

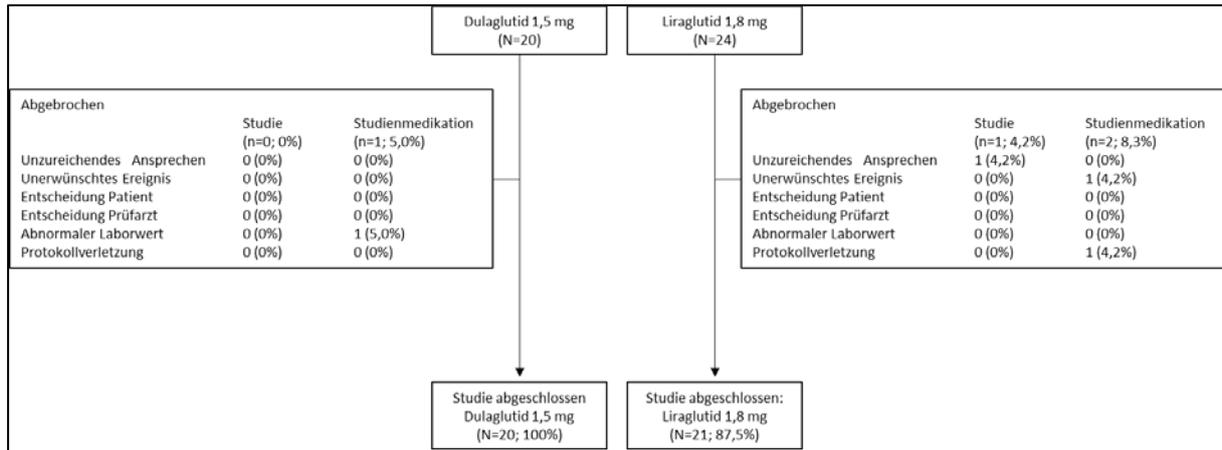


Abbildung 4-7: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population)

ECVD: Established Cardio Vascular Disease; mg: Milligramm

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 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6)

Studie: H9X-MC-GBDE (AWARD-6)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
[22]	A
[30]	B
[23-29]	C

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:

Die Studie war eine randomisierte Studie.

A-C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierungssequenz wurde computergeneriert, mittels eines „IVRS“, erzeugt und gilt somit als adäquat.

A-C

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:

Die Randomisierung erfolgte mittels „IVRS“.

A-C

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 Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-C

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A-C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels „IVRS“. Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, allerdings führt eine nicht vorhandene Verblindung aufgrund optischer Unterschiede bzw. unterschiedlicher Therapiekonzepte der Studienmedikationen nicht zu einer Abstufung der Qualitätsbewertung der Studie [12]. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A-C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamt mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Todesfälle wurden von einem externen, von Lilly unabhängigen Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise, adjudiziert.

A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In den Analysen für diesen Endpunkt wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-C

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A-C

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde von einem externen, von Lilly unabhängigen Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise, adjudiziert.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-C

Endpunkt: HbA_{1c}-Wert**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Analysen für diesen Endpunkt wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A-C

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings handelt es sich hierbei um einen Laborparameter, bei dem eine subjektive Interpretation ausgeschlossen ist.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-C

Endpunkt: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Analysen für diesen Endpunkt wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A-C

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A-C

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels APPADL / IW-ADL**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Analysen für diesen Endpunkt wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A-C

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A-C

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels IW-SP**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Analysen für diesen Endpunkt wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A-C

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A-C

Endpunkt: Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Analysen für diesen Endpunkt wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A-C

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings hat dies, aufgrund des gleichzeitig vorhandenen ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes, keinen ergebnisverzerrenden Einfluss. In Verbindung mit Hypoglykämie-spezifischen Symptomen ergibt sich durch die bestätigende Plasmaglukosemessung eine hohe Messsicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-C

Endpunkt: Schwere Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In den Analysen für diesen Endpunkt wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-C

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A-C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings war durch die in der Operationalisierung des Endpunkts vorausgesetzte Fremdhilfe zur Behandlung der Hypoglykämie eine objektive Bewertung des entsprechenden Ereignisses möglich.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-C

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In den Analysen für diesen Endpunkt wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-C

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

ja nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A-C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A-C

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Analysen für diesen Endpunkt wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A-C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-C**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A-C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch wurden die zugrundeliegenden Ereignisse nach klaren, prädefinierten Regeln bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-C

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Analysen für diesen Endpunkt wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer
Gruppenteilung ausgewertet.

A-C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-C**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A-C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A-C

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Akute Pankreatitis)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse wurden von einem unabhängigen Ärztekomitee mit entsprechender Expertise adjudiziert.

A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Analysen für diesen Endpunkt wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A-C

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse wurden von einem unabhängigen Ärztekomitee mit entsprechender Expertise adjudiziert.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-C

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (C-Zell-Hyperplasie und C-Zell Neoplasien)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Analysen für diesen Endpunkt wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A-C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-C**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A-C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A-C

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Kardiovaskuläre Ereignisse)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse wurden von einem externen, von Lilly unabhängigen Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise adjudiziert .

A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Analysen für diesen Endpunkt wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A-C

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Die zu diesem Endpunkt gehörenden Ereignisse wurden von einem externen, von Lilly unabhängigen Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise adjudiziert.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-C

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Analysen für diesen Endpunkt wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A-C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-C**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A-C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A-C

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: endpunkübergreifend; 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:

Anhang 4-G: Ergänzende Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population)

Die nachfolgende Darstellung erfolgte nach folgenden Schwellenwerten:

- Unerwünschte Ereignisse: Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

Anhang 4-G.1: Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class

Endpunkt	Dulaglutid	Liraglutid	Dulaglutid vs. Liraglutid		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Cardiac disorders	2 / 20 (10,0)	0 / 24 (0,0)	9,51 ^a [0,57;>100] 0,201 ^c	9,51 ^a [0,57;>100] 0,201 ^c	0,100 [-0,200;0,388] 0,390 ^d
Eye disorders	2 / 20 (10,0)	0 / 24 (0,0)	9,51 ^a [0,57;>100] 0,201 ^c	9,51 ^a [0,57;>100] 0,201 ^c	0,100 [-0,200;0,388] 0,390 ^d
Gastrointestinal disorders	7 / 20 (35,0)	9 / 24 (37,5)	0,93 [0,42;2,06] 0,864 ^b	0,90 [0,26;3,09] 0,864 ^b	-0,025 [-0,310;0,260] 1,000 ^d
General disorders and administration site conditions	3 / 20 (15,0)	1 / 24 (4,2)	3,60 [0,09;>100] 0,316 ^c	4,06 [0,29;>100] 0,316 ^c	0,108 [-0,189;0,394] 0,473 ^d
Infections and infestations	5 / 20 (25,0)	4 / 24 (16,7)	1,50 [0,08;>100] 0,710 ^c	1,67 [0,30;9,84] 0,710 ^c	0,083 [-0,217;0,372] 0,759 ^d
Injury, poisoning and procedural complications	4 / 20 (20,0)	2 / 24 (8,3)	2,40 [0,09;>100] 0,387 ^c	2,75 [0,34;33,15] 0,387 ^c	0,117 [-0,183;0,400] 0,495 ^d
Metabolism and nutrition disorders	2 / 20 (10,0)	3 / 24 (12,5)	0,80 [0,00;17,23] 1,000 ^c	0,78 [0,06;7,64] 1,000 ^c	-0,025 [-0,315;0,270] 1,000 ^d
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 / 20 (20,0)	3 / 24 (12,5)	1,60 [0,08;>100] 0,684 ^c	1,75 [0,25;13,52] 0,684 ^c	0,075 [-0,224;0,363] 0,792 ^d
Nervous system disorders	5 / 20 (25,0)	3 / 24 (12,5)	2,00 [0,08;>100] 0,436 ^c	2,33 [0,38;17,05] 0,436 ^c	0,125 [-0,176;0,409] 0,498 ^d
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 / 20 (10,0)	1 / 24 (4,2)	2,40 [0,08;>100] 0,583 ^c	2,56 [0,12;>100] 0,583 ^c	0,058 [-0,239;0,349] 0,870 ^d
<p>a: Peto%'s Odds Ratio b: Chi²-Test c: Fisher's Exakt Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi²-Test (Z-test)</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>					

Anhang 4-G.2: Unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term

Endpunkt	Dulaglutid	Liraglutid	Dulaglutid vs. Liraglutid		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Contusion	3 / 20 (15,0)	0 / 24 (0,0)	10,05 ^a [0,98;>100] 0,086 ^c	10,05 ^a [0,98;>100] 0,086 ^c	0,150 [-0,150;0,432] 0,172 ^d
Decreased appetite	2 / 20 (10,0)	2 / 24 (8,3)	1,20 [0,00;>100] 1,000 ^c	1,22 [0,08;18,34] 1,000 ^c	0,017 [-0,277;0,310] 1,000 ^d
Diarrhoea	2 / 20 (10,0)	3 / 24 (12,5)	0,80 [0,00;17,23] 1,000 ^c	0,78 [0,06;7,64] 1,000 ^c	-0,025 [-0,315;0,270] 1,000 ^d
Dizziness	2 / 20 (10,0)	0 / 24 (0,0)	9,51 ^a [0,57;>100] 0,201 ^c	9,51 ^a [0,57;>100] 0,201 ^c	0,100 [-0,200;0,388] 0,390 ^d
Dyspepsia	3 / 20 (15,0)	2 / 24 (8,3)	1,80 [0,08;>100] 0,646 ^c	1,94 [0,20;25,31] 0,646 ^c	0,067 [-0,229;0,355] 0,828 ^d
Headache	2 / 20 (10,0)	2 / 24 (8,3)	1,20 [0,00;>100] 1,000 ^c	1,22 [0,08;18,34] 1,000 ^c	0,017 [-0,277;0,310] 1,000 ^d
Nausea	5 / 20 (25,0)	5 / 24 (20,8)	1,20 [0,00;>100] 1,000 ^c	1,27 [0,24;6,63] 1,000 ^c	0,042 [-0,257;0,334] 1,000 ^d
Osteoarthritis	2 / 20 (10,0)	0 / 24 (0,0)	9,51 ^a [0,57;>100] 0,201 ^c	9,51 ^a [0,57;>100] 0,201 ^c	0,100 [-0,200;0,388] 0,390 ^d

a: Peto's Odds Ratio
c: Fisher's Exakt Test
d: Stetigkeits-adjustierter Chi²-Test (Z-test)

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;
N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Anhang 4-G.3: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class

Endpunkt	Dulaglutid	Liraglutid	Dulaglutid vs. Liraglutid		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Keine Auswertung vorgenommen (Ereignisse bei weniger als 5% der Patienten in einem Studienarm)					
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.					

Anhang 4-G.4: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term

Endpunkt	Dulaglutid	Liraglutid	Dulaglutid vs. Liraglutid		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Keine Auswertung vorgenommen (Ereignisse bei weniger als 5% der Patienten in einem Studienarm)					
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.					

Anhang 4-G.5: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class

Endpunkt	Dulaglutid	Liraglutid
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)
Gastrointestinal disorders	0 / 20 (0,0)	2 / 24 (8,3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 / 20 (0,0)	1 / 24 (4,2)
n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse.		

Anhang 4-G.6: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach Preferred Term

Endpunkt	Dulaglutid	Liraglutid
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)
Back pain	0 / 20 (0,0)	1 / 24 (4,2)
Diarrhoea	0 / 20 (0,0)	1 / 24 (4,2)
Nausea	0 / 20 (0,0)	1 / 24 (4,2)

n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse.