

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Dulaglutid (Trulicity®)*

Lilly Deutschland GmbH

**Modul 4 D**

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.01.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>15</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	23
4.2.1 Fragestellung.....	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	28
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	30
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	30
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	31
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika der Studienpopulationen.....	32
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der betrachteten Endpunkte.....	32
4.2.5.2.2.1 Mortalität.....	33
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	33
4.2.5.2.2.3 Nebenwirkungen.....	34
4.2.5.2.3 Statistische Methoden.....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	42
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	43
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	46
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	48
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	48
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	56
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	59
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	81

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	81
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	82
4.3.1.3.1.1	Gesamtmortalität – RCT.....	82
4.3.1.3.1.2	HbA <sub>1c</sub> -Wert – RCT.....	87
4.3.1.3.1.3	Hypoglykämien - RCT .....	90
4.3.1.3.1.4	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	106
4.3.1.3.1.5	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT .....	108
4.3.1.3.1.6	Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT.....	110
4.3.1.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT .....	113
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	122
4.3.1.3.2.1	Ergebnisse für p-Werte der Interaktionstests aus der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7) .....	123
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einer potentiellen Effektmodifikation aus der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7) .....	125
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	139
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	141
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	141
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	141
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	141
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	142
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	142
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	145
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	145
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	145
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	145
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	146
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	146
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	148
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	148
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	148
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	149
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	150
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	150
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	150
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	151
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	151
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	151
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	151
4.4.2.1	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext .....	152
4.4.2.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	153

4.4.2.2.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	153
4.4.2.2.2	Reduktion des Risikos für nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien, nächtliche Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien .....	156
4.4.2.2.3	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse .....	157
4.4.2.2.4	Fazit zum Zusatznutzen.....	158
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	159
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	160
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	160
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	160
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	160
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	160
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	162
4.7	Referenzliste.....	162
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>166</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>169</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>171</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>176</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>197</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>215</b>
<b>Anhang 4-G : Ergänzende Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7) (Safety-Population).....</b>		<b>241</b>
Anhang 4-G.1 : Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class.....		242
Anhang 4-G.2 : Unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term.....		244
Anhang 4-G.3 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class ..		246
Anhang 4-G.4 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term .....		247
Anhang 4-G.5 : Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term .....		248

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	17
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7) ..	19
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	24
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	49
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (H9X-MC-GBDX [AWARD-7]) (mITT-Population) .....	67
Tabelle 4-11: Manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläres Risiko – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (H9X-MC-GBDX [AWARD-7]) (mITT-Population) .....	72
Tabelle 4-12: Antihyperglykämische Begleitmedikation während der Behandlungszeit – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (H9X-MC-GBDX [AWARD-7]) (mITT-Population) .....	74
Tabelle 4-13: Berechnung der Dosis von Insulin glargin bei Randomisierung (nur für Patienten, die in den Insulin glargin-Arm randomisiert wurden) in der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7).....	77
Tabelle 4-14: Berechnung der Dosis von Insulin Lispro bei Randomisierung in der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7).....	77
Tabelle 4-15: Titrationsschema für Insulin glargin in der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7).....	78
Tabelle 4-16: Titrationsschema für Insulin lispro in der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7).....	79
Tabelle 4-17: Verteilung der Patientenzahlen der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7) auf die primäre und die verlängerte Behandlung .....	80
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“ .....	83
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) .....	85
Tabelle 4-23: „Gesamtmortalität“ nach Ursache aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) .....	86
Tabelle 4-24: Operationalisierung von „HbA <sub>1c</sub> -Wert“ .....	87
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „HbA <sub>1c</sub> -Wert“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „HbA <sub>1c</sub> -Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population) .....	88
Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ .....	90
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) .....	91
Tabelle 4-30: Zeitverlauf für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) .....	92
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (≤70 mg/dL) Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) .....	94
Tabelle 4-32: Zeitverlauf für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (≤70 mg/dL) Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) .....	95
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Nächtliche Hypoglykämien“ .....	98
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nächtliche Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Nächtliche Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	99
Tabelle 4-36: Zeitverlauf für „Nächtliche Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	99
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Schwere Hypoglykämien“ .....	102
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwere Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	103
Tabelle 4-40: Zeitverlauf für „Schwere Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	104

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ .....	106
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	107
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ .....	108
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) .....	109
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ .....	110
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	110
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) .....	111
Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ .....	113
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Akute Pankreatitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) .....	117
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	118
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	118
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse (Nierenbezogenes Ereignis von Interesse: Anstieg des Serumkreatininspiegels $\geq 30\%$ im Vergleich zu Behandlungsbeginn)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) .....	119
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse (Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium [ESRD]: Chronische Nierenerkrankung Stadium V, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder eGFR $< 15$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	120
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Schilddrüsen-Neoplasien / Hyperplasien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) .....	121
Tabelle 4-58: Ergebnisse für p-Werte der Interaktionstests aus der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7).....	123
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „HbA <sub>1c</sub> -Wert“ (mITT-Population) .....	125

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien“ (Subgruppenmerkmal: Verwendung von Erythropoetin zu Baseline) (Safety-Population) .....	127
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien“ (Subgruppenmerkmal: HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline) (Safety-Population) .....	129
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (≤70 mg/dL) Hypoglykämien“ (Safety-Population) .....	130
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schwere Hypoglykämien“ (Safety-Population).....	132
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (Subgruppenmerkmal: Diabetesdauer zu Baseline) (Safety-Population).....	134
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (Subgruppenmerkmal: Verwendung von Erythropoetin zu Baseline) (Safety-Population).....	135
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (Subgruppenmerkmal: Hämoglobin zu Baseline) (Safety-Population) .....	136
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (Subgruppenmerkmal: HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline) (Safety-Population).....	137
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Safety-Population).....	138
Tabelle 4-69: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7).....	139
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	142
Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	142
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	143
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	143
Tabelle 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	144
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	146
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	146

Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	147
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	150
Tabelle 4-79: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7).....	153
Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	159
Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7).....	197
Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7).....	216

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	58
Abbildung 4-2: Zeitverlauf für „HbA <sub>1c</sub> -Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population) .....	89
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Safety-Population) .....	112
Abbildung 4-4: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7). 214	

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACE	Angiotensin-Konversionsenzym (Angiotensin Converting Enzyme)
AKI	Akutes Nierenversagen (Acute Kidney Injury)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of Variance)
ARR	Absolute Risikoreduktion
AWARD	Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes
BMI	Body Mass Index
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
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
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
E	Gesamtzahl Ereignisse zum Zeitpunkt der Visite
ED	Einzel dosis
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ERB	Ethical Review Board
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (End Stage Renal Disease)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GLP-1	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)
HbA <sub>1c</sub>	Glykosyliertes Hämoglobin
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ITT	Intention to Treat
IVRS/IWRS	Interaktives Sprach-/Web-Dialogsystem (Interactive Voice Response System/Interactive Web-Response System)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LBSS	Low Blood Sugar Survey
LOCF	Last Observation Carried Forward
µg	Mikrogramm
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
mg	Milligramm
min	Minute
mITT	Modifizierte Intention to Treat
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MMRM	Mixed-Model Repeated Measure
mol	Mol
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
NEC	Neuroendokrines Karzinom (Neuroendocrine Carcinoma)
NKF KDOQI	National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NPH-Insulin	Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin
NSAP/NSAR	Nichtsteroidale(s) Antiphlogistika (Antiphlogistikum)/ nichtsteroidale(s) Antirheumatika (Antirheumatikum)
OAD	orale(s) Antidiabetika (Antidiabetikum)
OECD	Organisation for Economic Co-Operation and Development
OR	Odds Ratio
pg	Pikogramm
PP	Per Protokoll
q. d.	1x täglich (quaque die)
q. wk.	1x wöchentlich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
REML	Restricted Maximum Likelihood
RET	Rearranged during transfection
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)
SMPG	Blutzucker-Selbstmessung (Self-Monitored Plasma Glucose)
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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
UACR	Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio (Urine Albumin to Creatinine Ratio)
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	World Health Organization
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 Kombination mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) (*Intervention*) bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (*Patientenpopulation*), basierend auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien (*Studientypen*), im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>1</sup> oder Liraglutid<sup>1</sup>) (*Vergleichstherapie*) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

### Datenquellen

Es wurde eine systematische Informationsbeschaffung durchgeführt, um randomisierte kontrollierten Studien (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 der pharmazeutische Unternehmer 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:

---

<sup>1</sup> 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 Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	A1: Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2: Dulaglutid gemäß Fachinformation in Kombination mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel)	A2: Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3: Optimierung des Humaninsulinregimes <sup>a</sup> (ggf. + Metformin oder Empagliflozin <sup>2</sup> oder Liraglutid <sup>2</sup> )	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, 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>		

<sup>2</sup> 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 Dossiervorlage 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; Glykosyliertes Hämoglobin (HbA<sub>1c</sub>)-Wert bzw. -kategorie; Diabetesdauer; Dauer der chronischen Nierenerkrankung Stadium  $\geq 3$ ; Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI); Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR); Tägliche Gesamtinsulindosis; Begleitmedikation; Manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläres Risiko) 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. Die Testverfahren für dichotome Sicherheits-Endpunkte wurden analog zum Studienbericht gewählt. Für Endpunkte, die im Studienbericht mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Baseline Chronische Nierenerkrankung (CKD)-Kategorie ausgewertet wurden, wurde das Relative Risiko (RR), Odds Ratio (OR) (jeweils Dulaglutid gegenüber Vergleichstherapie) und die Absolute Risikoreduktion (ARR) (Dulaglutid minus Vergleichstherapie bezogen auf die Anteile der Patienten mit Ereignis) inkl. jeweiliger 95%-Konfidenzintervalle (KI) stratifiziert nach Baseline-CKD-Kategorie berechnet. Für Endpunkte, die im Studienbericht nicht oder mit Chi<sup>2</sup>- bzw. Fisher-Test getestet wurden, wurden alle Schätzer unadjustiert berechnet, basierend auf einfachen Vierfeldertafeln.

## **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Durch die systematische Informationsbeschaffung konnte die Studie AWARD (Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes)-7 als einzige Studie identifiziert werden, die den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprach.

Bei der Studie AWARD-7 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, multinationale, offene Phase-III-Studie mit drei parallelen Behandlungsrmen (Insulin glargin, Dulaglutid 0,75 Milligramm [mg]<sup>3</sup> und Dulaglutid 1,5 mg) mit insgesamt 577 Patienten und

---

<sup>3</sup> Gemäß Fachinformation [2] beträgt die für das Anwendungsgebiet relevante Dosierung 1,5 mg/Woche. Zudem stellt die Dosierung 1,5 mg/Woche auch gemäß G-BA die relevante Dosierung für Dulaglutid in einer Kombinationstherapie dar [3].

einer Behandlungsdauer von 26 (primäre Behandlungsphase) bzw. 52 Wochen (verlängerte Behandlungsphase), in welcher der Effekt auf die glykämische Kontrolle und Sicherheit/Verträglichkeit von Dulaglutid (1-mal wöchentlich) gegenüber Insulin glargin (1-mal täglich [tgl.]) jeweils in Kombination mit Insulin lispro bei Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung verglichen wird. Bei dieser Patientenpopulation ist der Einsatz von Metformin und Sulfonylharnstoffen zum Teil kontraindiziert [4-6], sodass häufig eine Therapie mit Insulin angezeigt ist, die ein hohes intrinsisches Hypoglykämierisiko birgt [7]. Entsprechend wird bei Diabetespatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion von einem erhöhten Hypoglykämierisiko ausgegangen [8].

Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes nach 26 Wochen.

In Tabelle 4-2 werden die Ergebnisse der Studie AWARD-7 für Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

<b>Endpunkt</b>	<b>Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid 1,5 mg [N=192] vs. Insulin glargin [N=194] in Safety Population, jeweils in Kombination mit Insulin lispro)</b>
<b>Mortalität</b>	
Gesamt mortalität	RR: 0,50 [0,12;2,04]; p=0,324 (3 vs. 6 Patienten mit Ereignissen)
<b>Morbidität</b>	
HbA <sub>1c</sub> -Wert (Dulaglutid 1,5 mg [N=183] vs. Insulin glargin [N=186] in mITT-Population)	MWD zu Woche 26: -0,04 [-0,24;0,16]; p=0,697 MWD zu Woche 52: -0,09 [-0,32;0,15]; p=0,476
<b>Nebenwirkungen</b>	
Hypoglykämien	
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien	
<b>Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (&lt;54 mg/dL) Hypoglykämien</b>	<b>RR: 0,61 [0,45;0,82]; p&lt;0,001</b> (47 vs. 79 Patienten mit Ereignissen)
<b>Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (≤70 mg/dL) Hypoglykämien</b>	<b>RR: 0,65 [0,53;0,79]; p&lt;0,001</b> (77 vs. 122 Patienten mit Ereignissen)
<b>Nächtliche Hypoglykämien</b>	<b>RR: 0,37 [0,22;0,60]; p&lt;0,001</b> (18 vs. 50 Patienten mit Ereignissen)
<b>Schwere Hypoglykämien</b>	<b>Peto OR: 0,13 [0,04;0,41]; p&lt;0,001</b> (0 vs. 12 Patienten mit Ereignissen)
<b>Unerwünschte Ereignisse*</b>	<b>RR: 1,09 [1,00;1,18]; p=0,042</b> (172 vs. 160 Patienten mit Ereignissen)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,74 [0,52;1,06]; p=0,098 (41 vs. 56 Patienten mit Ereignissen)
<b>Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**</b>	<b>RR: 3,32 [1,45;7,62]; p=0,002</b> (22 vs. 7 Patienten mit Ereignissen)

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid 1,5 mg [N=192] vs. Insulin glargin [N=194] in Safety Population, jeweils in Kombination mit Insulin lispro)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
Akute Pankreatitis	Peto OR: 1,98 [0,20;19,10]; p=0,622 (2 vs. 1 Patienten mit Ereignissen)
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 0,78 [0,35;1,73]; p=0,536 (10 vs. 13 Patienten mit Ereignissen)
Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit	RR: 0,46 [0,16;1,30]; p=0,131 (5 vs. 11 Patienten mit Ereignissen)
Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse	
Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse (Nierenbezogenes Ereignis von Interesse: Anstieg des Serumkreatininspiegels $\geq 30\%$ im Vergleich zu Behandlungsbeginn)	RR: 0,88 [0,70;1,10]; p=0,254 (79 vs. 91 Patienten mit Ereignissen)
Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse (Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium [ESRD]: Chronische Nierenerkrankung Stadium V, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder eGFR $< 15$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	RR: 0,75 [0,43;1,29]; p=0,293 (20 vs. 27 Patienten mit Ereignissen)
Schilddrüsen-Neoplasien / Hyperplasien	0 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>** Die Therapieabbrüche waren hauptsächlich auf gastrointestinale Ereignisse zurückzuführen. Zu diesbezüglichen Auflistungen nach System Organ Class und Preferred Term siehe Anhang 4-G.</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; mg/dL: Milligramm/Deziliter; mITT: Modifizierte Intention to Treat; mL/min/1,73 m<sup>2</sup>: Milliliter/Minute/1,73 m<sup>2</sup>; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</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 zeigten sich in der Studie AWARD-7 für Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung die folgenden statistisch signifikanten Unterschiede<sup>4</sup> zwischen Dulaglutid und Insulin glargin:

- Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien
  - Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/Deziliter [dL]) Hypoglykämien: RR: 0,61 [0,45;0,82]; p<0,001
  - Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (≤70 mg/dL) Hypoglykämien: RR: 0,65 [0,53;0,79]; p<0,001
- Nächtliche Hypoglykämien: RR: 0,37 [0,22;0,60]; p<0,001
- Schwere Hypoglykämien: Peto OR: 0,13 [0,04;0,41]; p<0,001
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse: RR: 3,32 [1,45;7,62]; p=0,002

In der Gesamtschau aller statistisch signifikanten Unterschiede in der Studie AWARD-7 zeigten sich zum Teil erhebliche Vorteile bezüglich einer Reduktion des Risikos nicht-schwerer, symptomatischer bestätigter Hypoglykämien, nächtlicher und schwerer Hypoglykämien für Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro. Ebenso zeigte sich in der Studie AWARD-7 ein Nachteil für Dulaglutid gegenüber Insulin glargin bezüglich Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse. Die erheblichen (bezüglich schwerer Hypoglykämien) / beträchtlichen (bezüglich nicht-schwerer symptomatischer, bestätigter Hypoglykämien und nächtlicher Hypoglykämien) Vorteile einer Therapie von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin werden durch die Therapieabbrüche nicht infrage gestellt.

**Basierend auf den Ergebnissen der Studie AWARD-7 ergibt sich somit für Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro.**

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 D betrachtete Patientenpopulation relevante Ergebnisse entnommen werden, da auch Patienten mit Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes

---

<sup>4</sup> 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.

Arzneimittel) eingeschlossen wurden. Der **beträchtliche Zusatznutzen** von Dulaglutid gegenüber der Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT), der sich aus den Ergebnissen der REWIND-Studie ergibt, gilt somit auch für Patienten im Anwendungsgebiet D 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 Kombination mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) (*Intervention*) bei erwachsenen Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (*Patientenpopulation*), basierend auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien (*Studientypen*), im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>5</sup> oder Liraglutid<sup>5</sup>) (*Vergleichstherapie*) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

---

<sup>5</sup> 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 Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	A1: Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2: Dulaglutid gemäß Fachinformation in Kombination mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel)	A2: Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3: Optimierung des Humaninsulinregimes <sup>a</sup> (ggf. + Metformin oder Empagliflozin <sup>6</sup> oder Liraglutid <sup>6</sup> )	A3: Andere Vergleichstherapie als E3

<sup>6</sup> 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 [2] sowie den Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Beratungsgespräch [9].

## Intervention

Es wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, bei denen Dulaglutid entsprechend der Fachinformation verabreicht wurde [2]. Gemäß Fachinformation [2] beträgt die für das Anwendungsgebiet relevante Dosierung 1,5 mg/Woche. Zudem stellt die Dosierung 1,5 mg/Woche auch gemäß G-BA die relevante Dosierung für Dulaglutid in einer Kombinationstherapie dar [3].

## Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie der einzuschließenden Studien musste der vom G-BA im Beratungsgespräch festgelegten [9] zweckmäßigen Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet entsprechen.

## Endpunkte

In den einzuschließenden Studien mussten, entsprechend den Angaben des G-BA im Beratungsgespräch [9] und der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung [10], Ergebnisse zu mindestens 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 [11].

## Studiendauer

Entsprechend der Vorgabe der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wurden ausschließlich Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt [12].

## 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 [13] 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 bibliographischen 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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 dritter 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)<sup>7</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>8</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>9</sup> 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 4.5.4.*

---

<sup>7</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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 Merkmale

- Alter bzw. Altersklasse
- Geschlecht
- Ethnie
- Abstammung
- Land
- Körpergewicht
- Body Mass Index
- HbA<sub>1c</sub>-Wert bzw. -kategorie
- Diabetesdauer
- Dauer der chronischen Nierenerkrankung Stadium  $\geq 3$
- eGFR (CKD-EPI)
- UACR
- Tägliche Gesamtinsulindosis
- Begleitmedikation
- Manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläres Risiko

#### 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 [9].

###### Validität

Die Erfassung dieses Endpunkts unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist somit als valide anzusehen. In der Studie AWARD-7 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.

#### 4.2.5.2.2.2 Morbidität

##### HbA<sub>1c</sub>-Wert

###### Patientenrelevanz

Der Erfolg der Diabetesbehandlung wird vor allem am HbA<sub>1c</sub>-Wert gemessen, der als Parameter der Blutglukosekontrolle über die vorangegangenen acht bis zwölf Wochen allgemein akzeptiert ist [7,14]. In der UKPDS-Studie konnte gezeigt werden, dass ein reduzierter HbA<sub>1c</sub>-Wert mit einem geringeren Risiko für mikrovaskuläre und makrovaskuläre Folgeerkrankungen assoziiert ist [15]. Eine optimale Blutglukoseeinstellung, gemessen an dem längerfristigen Parameter HbA<sub>1c</sub>, stellt daher einen bedeutsamen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Diese Daten werden auch gestützt durch eine schwedische Registerstudie [16], die den HbA<sub>1c</sub>-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 ist<sup>10</sup>.

### Validität

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

### Operationalisierung

- Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zwischen Baseline und den Messzeitpunkten 12, 26, 40 und 52 Wochen (MMRM, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
- Die Bestimmung der HbA<sub>1c</sub>-Werte erfolgte in einem Zentrallabor.

### **4.2.5.2.2.3 Nebenwirkungen**

#### **Hypoglykämien**

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt Hypoglykämien wurde im G-BA Beratungsgespräch als ein patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt [9]. 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/dL bzw. ≤70 mg/dL) keiner subjektiven Interpretation und ist somit als valide anzusehen.

##### *Nächtliche Hypoglykämien*

Nächtliche Hypoglykämien wurde im Zeitraum zwischen Schlafengehen und Aufwachen gezählt. Diese Operationalisierung ist in Übereinstimmung mit der Auffassung des G-BA, der diese als „allgemein gebräuchliche Definition“ bezeichnet [18].

##### *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

---

<sup>10</sup> In [17] wurde für eine statistisch signifikant und relevant stärkere HbA<sub>1c</sub>-Wertsenkung bei gleichzeitig keinem auffälligen Unterschied bezüglich schwerer Hypoglykämien ein eingeschränkter Hinweis auf eine Überlegenheit der betreffenden antidiabetischen Therapie abgeleitet.

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 [9].

Weiterhin sieht das 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.  $\leq 70$  mg/dL bestätigt wurden und nach der zuvor genannten Operationalisierung nicht als schwer einzustufen waren.
- Hypoglykämien, die nach Verabreichung einer Rescuetherapie<sup>11</sup> auftraten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

#### *Nächtliche Hypoglykämien*

- Jegliche Hypoglykämien (unabhängig von Schweregrad oder Symptomatik), die - gemäß Angabe im entsprechenden Prüfbogen - durch einen Plasmaglukosewert  $<54$  mg/dL bestätigt wurden und während der Nacht auftraten (siehe unten).
- Nächtliche Hypoglykämien wurden im Zeitraum zwischen Schlafengehen und Aufwachen gezählt.
- Hypoglykämien, die nach Verabreichung einer Rescuetherapie<sup>11</sup> auftraten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

---

<sup>11</sup> Eine Rescuetherapie erfolgte aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie.

### *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 Rescuetherapie<sup>11</sup> 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 Endpunkte aufgeführt [9]. 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 Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) und ist daher valide.

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-7 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 Fälle von definitiver

oder möglicher akuter Pankreatitis 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 19.1 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.

### *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  $\geq 3$  x oberer Normalwert oder
- Nachweis von Veränderungen im Sinne einer Pankreatitis mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT).

Alle Fälle von definitiver oder möglicher akuter Pankreatitis wurden von einem unabhängigen Ärztekomitee mit entsprechender Expertise adjudiziert.

#### 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.

### Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit

Alle allergischen oder Überempfindlichkeitsreaktionen wurden als unerwünschte Ereignisse bzw. ggf. als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 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.

### Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse

Es wurde der jeweils entsprechende spezielle Prüfbogen für nierenbezogene unerwünschte Ereignisse ausgefüllt:

- Nierenbezogenes Ereignis von Interesse: Anstieg des Serumkreatininspiegels  $\geq 30\%$  im Vergleich zu Behandlungsbeginn

Vom Prüfbogen wurde die Einschätzung des Prüfarztes bezüglich der Ätiologie des nierenbezogenen Ereignisses, wie beispielsweise nephrotoxische Medikamente oder Wirkstoffe (beispielsweise Kontrastmittel), Behandlung mit Angiotensin-Konversionsenzym (ACE)-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern, systemische Probleme (wie Volumendepletion, Sepsis, Hypotension, Schock), etc. erfasst. Dialyse und/oder Wiederherstellung der Nierenfunktion wurden als Ereignisse aufgezeichnet.

Alle nierenbezogenen Ereignisse von Interesse wurden adjudiziert.

- Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD): Chronische Nierenerkrankung Stadium V, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder  $eGFR < 15$  Milliliter (mL)/Minute (min)/1,73 Quadratmeter (m<sup>2</sup>)

Details bezüglich dieses Ereignisses waren ebenso im zugehörigen Prüfbogen festzuhalten, einschließlich folgender potentieller Ereignisse: Beginn der Dialyse, Nierentransplantation (mit oder ohne gleichzeitiger Pankreastransplantation) oder keine Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (d. h. Dialyse oder Nierentransplantation). Sollte der eGFR-Wert im letzteren Fall auf  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> sinken, war dieser in einem empfohlenen Zeitfenster (5-14 Tage) durch eine Blutentnahme (Zentrallabor) zu bestätigen. Bei Patienten mit Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) ohne einen Anstieg des Serumkreatininspiegels  $\geq 30\%$ , wurde nur der Prüfbogen bezüglich unerwünschter Ereignisse ausgefüllt.

### Schilddrüsen-Neoplasien / Hyperplasien

- Es wurden regelmäßig Calcitonin-Messungen durchgeführt mit dem Ziel, die Auswirkung von Dulaglutid auf die Funktion der C-Zellen in der Schilddrüse zu untersuchen, die auf die Entwicklung von C-Zell-Hyperplasien und Neoplasmen hinweisen können.
- Für die Zählung der Ereignisse dieses Endpunkts wurden die MedDRA High Level Terms „Thyroid neoplasms“ und „Thyroid disorders NEC“ berücksichtigt.

#### **4.2.5.2.3 Statistische Methoden**

In der Studie AWARD-7 wurden Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die Studienarme Dulaglutid 0,75 mg, Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin randomisiert. Gemäß Fachinformation [2] beträgt die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Dosierung 1,5 mg/Woche. Zudem stellt die Dosierung 1,5 mg/Woche auch gemäß G-BA die relevante Dosierung für Dulaglutid in einer Kombinationstherapie dar [3]. Aus diesem Grund wurde nur der Vergleich zwischen Insulin glargin und Dulaglutid 1,5 mg gezeigt. Der Studienarm Dulaglutid 0,75 mg wurde aus allen Analysen ausgeschlossen.

#### **Dichotome Endpunkte**

Alle dichotomen Endpunkte waren Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte und wurden in der Safety-Population analysiert. Die Endpunkte wurden mit beobachteten Häufigkeiten und Anteilen beschrieben. Zusätzlich wurden das Relative Risiko, OR (jeweils Dulaglutid gegenüber Vergleichstherapie) und ARR (Dulaglutid minus Vergleichstherapie bezogen auf die Anteile der Patienten mit Ereignis) inkl. jeweiliger 95%-Konfidenzintervalle dargestellt.

Die Methodik für Schätzer und Signifikanztests wurde entsprechend den im Studienbericht dargestellten Signifikanztests gewählt.

Für Endpunkte, die im Studienbericht mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Baseline CKD-Kategorie ausgewertet wurden, wurde analog dazu das Relative Risiko, OR und die ARR stratifiziert nach Baseline-CKD-Kategorie berechnet.

Bei Ereignishäufigkeiten von 0 in einem der Behandlungsarme wurde das relative Risiko und das OR mit Peto OR ersetzt.

P-Werte für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach Baseline CKD-Kategorie berechnet.

Für Endpunkte, die im Studienbericht nicht oder mit Chi<sup>2</sup>-Test bzw. Fisher-Test getestet wurden, wurden alle Schätzer unadjustiert berechnet, basierend auf einfachen Vierfeldertafeln. Der p-Wert für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels Chi<sup>2</sup>-Test bzw. Stetigkeits-adjustiertem Chi<sup>2</sup>-Test (Z-Test) ermittelt (2-seitiger Test;  $\alpha=5\%$ ).

Bei Ereignishäufigkeiten  $<1\%$  in einem der Behandlungsarme wurde anstelle des relativen Risikos bzw. des OR das Peto OR berechnet. War die erwartete Ereignishäufigkeit kleiner als 5 in einem Behandlungsarm, wurde analog zum Studienbericht statt dem Chi<sup>2</sup>-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 56 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**

Der kontinuierliche Endpunkt „HbA<sub>1c</sub>-Wert“ wurde in der modifizierten Intention to Treat (mITT)-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) ausgewertet. Für jeden Messzeitpunkt wurde der unadjustierte Mittelwert und die Standardabweichungen (SD) tabellarisch und grafisch dargestellt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

Die Auswertungen zu den Zeitpunkten 26 und 52 Wochen wurden zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die inferenzstatistische Auswertung des „HbA<sub>1c</sub>-Wertes“ erfolgte analog zu den im Studienbericht [22] präspezifizierten statistischen Modellen.

Die absolute Änderung des HbA<sub>1c</sub> von Baseline zu 12, 26, 40 und 52 Wochen wurde mit einem MMRM mit Restricted Maximum Likelihood (REML)-Methode analysiert. Behandlung, Makroalbuminurie-Region<sup>12</sup>, Schweregrad chronische Nierenerkrankung zu Baseline, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline und logarithmierter eGFR-Wert zu Baseline (innerhalb des Schweregrads der chronischen Nierenerkrankung) wurden als feste Effekte und der 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“. 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.

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 (MWD,

---

<sup>12</sup> Die Merkmale Makroalbuminurie (Ausgangswert) und Region wurden zum Merkmal „Makroalbuminurie-Region“ kombiniert, um ein einzelnes Stratifizierungsmerkmal zu bilden.

LS-Means difference) der Änderung mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall 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 Effekten<sup>13</sup> 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 verwendet<sup>14</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>15</sup> 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).

<sup>13</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

*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.*

Für den primären Endpunkt, Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts von Baseline zu 26 Wochen, wurden im Studienbericht zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die die Validität der Nichtunterlegenheitstestung von Dulaglutid versus Placebo überprüfen sollten (Delta Stress Test mit multipler Imputation und verschiedenen Delta-Werten). Eine Analyse mit und eine Analyse ohne Einschluss von Werten nach einer Rescuetherapie oder Therapieabbruch wurde durchgeführt. Da in der vorliegenden Nutzenbewertung kein Nichtunterlegenheitstest gezeigt wird, wurde auf die Darstellung dieser Sensitivitätsanalysen verzichtet. Eine Übersicht aller Sensitivitätsanalysen und Zusatzanalysen zu HbA<sub>1c</sub> wird im Studienbericht [22] in Tabelle GBDX.11.6. (Seite 188) dargestellt.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionsen 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-7 prädefinierten Subgruppenmerkmale herangezogen:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter zu Baseline (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)
- Ethnie ([Hispanisch oder Lateinamerikanisch] vs. [Weder hispanisch noch lateinamerikanisch])
- Land (Vereinigte Staaten von Amerika (USA) vs. Brasilien + Mexiko vs. Europa [Ungarn, Polen, Rumänien, Spanien, Ukraine] + Südafrika)
- Diabetesdauer zu Baseline (< Median vs. ≥ Median) (Median = 17 Jahre)
- Body-Mass-Index zu Baseline (< Median vs. ≥ Median) (Median = 32 Kilogramm [kg]/m<sup>2</sup>)
- Antihyperglykämische Therapie bei Screening (Gruppe A: Insulin + orales Antidiabetikum [OAD] +/- Pramlintid oder Gruppe B: nur Insulin)

- CKD-Kategorie (3a vs. 3b vs. 4)
- Makroalbuminurie (Ja vs. Nein)
- Hämoglobin zu Baseline ( $<$  Median vs.  $\geq$  Median) (Median = 12,3 Gramm [g]/dL)
- Verwendung von Erythropoetin zu Baseline (Ja vs. Nein)
- HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline ( $<$  Median vs.  $\geq$  Median) (Median = 8,45%)

Zusätzlich zu den prädefinierten Subgruppenmerkmalen wurde, zur Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext, das Subgruppenmerkmal Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD)-Land ausgewertet (OECD-Land vs. kein OECD-Land). Es wurde hierbei auf das Vorgehen des IQWiG in [23] und in [24] abgestellt. OECD-Länder in der Studie AWARD-7 sind Ungarn, Mexiko, Polen, Spanien und USA; keine OECD-Länder sind Brasilien, Rumänien, Südafrika und Ukraine.

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

### Statistik-Methoden

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt „HbA<sub>1c</sub>-Wert“ erfolgten analog zu den im Studienbericht prädefinierten statistischen Methoden.

Das MMRM der Hauptanalyse für den Endpunkt „HbA<sub>1c</sub>-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 ergänzt. Die p-Werte der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung zu den Zeitpunkten Woche 26 und Woche 52 wurden analog zum Studienbericht als Interaktionstests verwendet. Schätzer innerhalb der Subgruppen wurden mittels separaten MMRMs pro Subgruppe analog zur Hauptanalyse ermittelt.

Für die dichotomen patientenrelevanten Endpunkte wurde eine Log-Binomial Regression basierend auf dem Relativen Risiko 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. Die Schätzer innerhalb der Subgruppen wurden unadjustiert berechnet, basierend auf einfachen Vierfeldertafeln. Der p-Wert für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels Chi<sup>2</sup>-Test bzw. Stetigkeits-adjustiertem Chi<sup>2</sup>-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 OR berechnet. War die erwartete Ereignishäufigkeit kleiner als 5 in einem Behandlungsarm, wurde analog zum Studienbericht statt dem Chi<sup>2</sup>-Test ein exakter Test nach Fisher berechnet.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>16</sup>. 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“<sup>17</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>18</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>19</sup>, 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 ist<sup>20</sup>.

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 untersuchen<sup>21</sup>.

*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.*

---

<sup>16</sup> 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.

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

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

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

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

<sup>21</sup> 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.

- *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. zweckmäßige Vergleichstherapie (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.)

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 ( $\geq 1.500$ mg/Tag, oral, beginnend mit 500-850 mg) + Pioglitazon ( $\geq 30$ mg/Tag, oral) <u>Exenatid:</u> Exenatid (5 $\mu$ g, 2x tgl., s.c., 4 Wochen, dann 10 $\mu$ g, 2x tgl., s.c., 48 Wochen lang) + Metformin ( $\geq 1.500$ mg/Tag, oral, beginnend mit 500-850 mg) + Pioglitazon ( $\geq 30$ mg/Tag, oral) <u>Placebo/Dula:</u> Placebo (q. wk., s.c., 6 Monate lang, dann 1:1 Randomisierung in Dulaglutid Behandlungsarme) + Metformin ( $\geq 1.500$ mg/Tag, oral, beginnend mit 500-850 mg) + Pioglitazon ( $\geq 30$ 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 ( $\geq 1.500$ mg/Tag, oral, beginnend mit 500-850 mg) + Glimepirid ( $\geq 4$ mg/Tag, oral) <u>Insulin glargin:</u> Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s.c.) + Metformin ( $\geq 1.500$ mg/Tag, oral, beginnend mit 500-850 mg) + Glimepirid ( $\geq 4$ 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 ( $\geq 1.500$ mg/Tag, oral) <u>Insulin glargin:</u> Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s.c.) + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s.c.) $\pm$ Metformin ( $\geq 1.500$ 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 ( $\geq 1.500$ 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 ( $\geq 1.500$ mg/Tag, oral) <u>Sitagliptin</u> : Sitagliptin (100 mg, q. d., oral) + Placebo (q. wk., s.c.) + Metformin ( $\geq 1.500$ 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 ( $\geq 1.500$ 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 ( $\geq 1.500$ 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 Dossiers 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

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
H9X-CR-GBDK	A2, Intervention
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	A2, Intervention
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	A8, neue Evidenz
H9X-MC-GBCF AWARD-5	A3, Vergleichstherapie

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
H9X-MC-GBDE AWARD-6	A2, Intervention
H9X-MC-GBDG AWARD-8	A2, Intervention
H9X-MC-GBDI AWARD-9	A3, Vergleichstherapie (Fortführen eines unzureichenden Insulintherapieregimes) [9]
H9X-MC-GBGE AWARD-10	A2, Intervention
H9X-MC-GBGL AWARD-11	A3, Vergleichstherapie
H9X-MC-GBDJ REWIND	A3, Vergleichstherapie
H9X-MC-GBDN	A2, Intervention
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	A6, Studiendauer
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.*

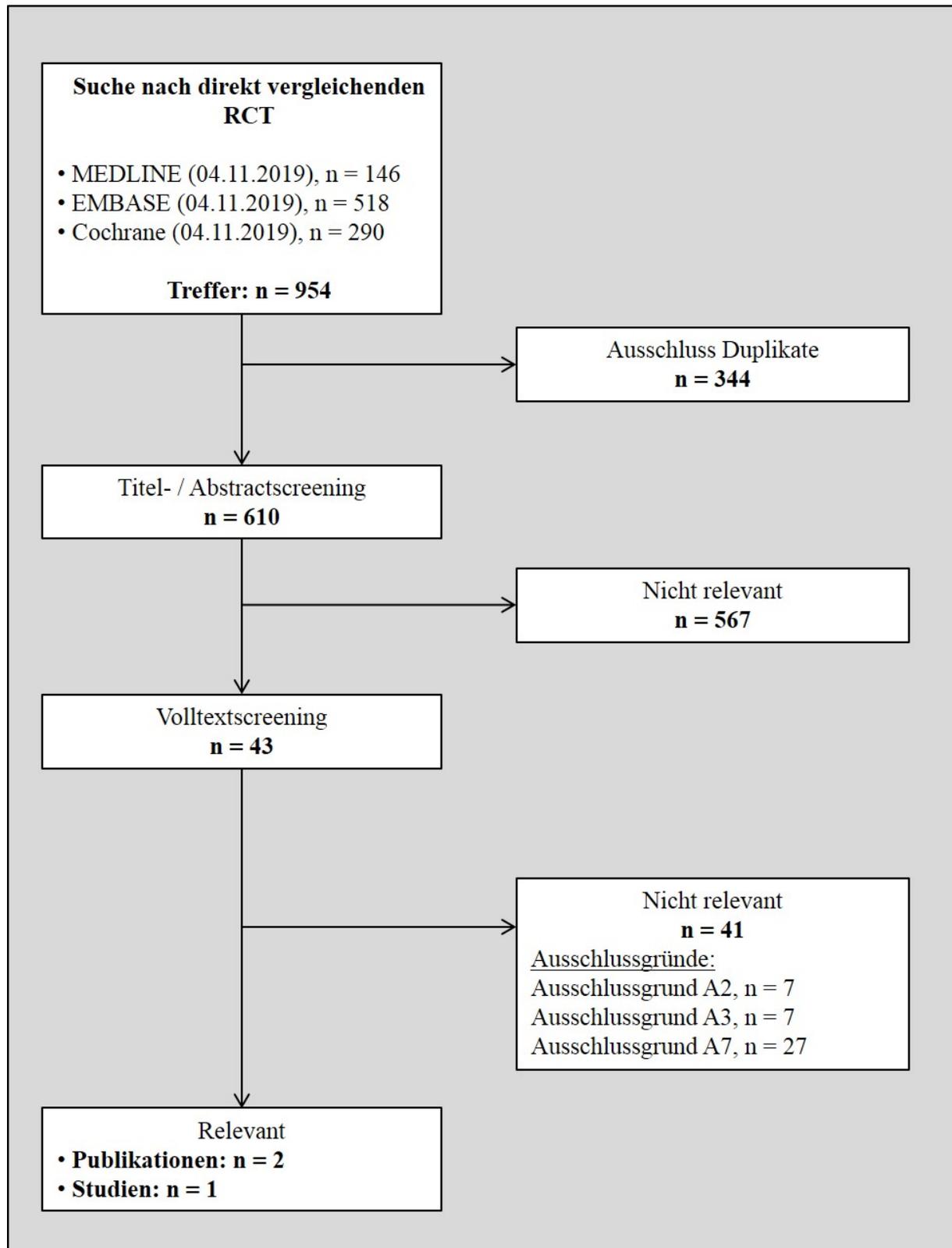


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

#### 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
H9X-MC-GBDX (AWARD-7)	clinicaltrials.gov [25-26] EU-CTR [27-28] ICTRP Search Portal der WHO [29]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU: Europäische Union; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: World Health Organization				

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 <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
H9X-MC-GBDX (AWARD-7)	ja	ja	nein	ja [22,30]	ja [25-29]	ja [31-32] <sup>d</sup>
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: In der bibliographischen Literaturrecherche ergaben sich Treffer, die auf Einträge in Studienregistern verweisen. Diese werden hier nicht separat angegeben.</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

In der nachfolgenden Tabelle 4-8 werden allgemeine Charakteristika der Studie AWARD-7 dargestellt.

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> <b>(Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
H9X-MC- GBDX (AWARD-7)	RCT, Phase-III, offen (für Insulin glargin im Vergleich zu Dulaglutid; aber Verblindung der Prüfärzte und Patienten bezüglich der Dulaglutid- Dosierung), parallel, multizentrisch, multinational	Erwachsene (≥18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung <sup>a</sup> , vorbehandelt mit Insulin + OAD +/- Pramlintid (Gruppe A) oder nur mit Insulin (Gruppe B) <u>HbA<sub>1c</sub>-Wert</u> <u>Gruppe A:</u> Woche -13 (Visite 1, Screening-Visite): ≥7,5% und ≤10,5% Woche 11 (Visite 2, vor Randomisierung): ≥7,5% <u>HbA<sub>1c</sub>-Wert</u> <u>Gruppe B:</u> Woche -3 (Visite 1, Screening-Visite): ≥7,5% und ≤10,5%	Dulaglutid (0,75 mg/Woche) + Insulin lispro (n=190) <sup>b</sup>  Dulaglutid (1,5 mg/Woche) + Insulin lispro (n=193)  Insulin glargin + Insulin lispro (n=194)  Randomisierungs- verhältnis 1:1:1	<b>Screening/Lead-In Phase:</b> <u>Gruppe A:</u> 13 Wochen <u>Gruppe B:</u> 3 Wochen  <b>Primäre Behandlungsphase:</b> 26 Wochen  <b>Verlängerte Behandlungsphase:</b> 26 Wochen (gesamte Behandlungsdauer: 52 Wochen)  <b>Nachbeobachtungs- phase:</b> 4 Wochen	<b>9 Länder mit 99 Studienzentren:</b> Brasilien (13), Ungarn (10), Mexiko (6), Polen (3), Rumänien (7), Südafrika (6), Spanien (3), Ukraine (6), Vereinigte Staaten (45)  <b>Zeitraum der Durchführung:</b> 15. August 2012 (Einschluss Erster Patient)  - 20. Dezember 2016 (Studienabschluss letzter Patient)	<b>Primärer Endpunkt:</b> Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes zum Ausgangswert nach 26 Wochen (Test auf Nicht- Unterlegenheit)  <b>Sekundäre Endpunkte</b> HbA <sub>1c</sub> -Wert, Unerwünschte Ereignisse

---

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

---

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der randomisierten Patienten)	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
<p>a: Angenommene diabetische Nierenerkrankung mit oder ohne hypertensiver Nephrosklerose diagnostiziert als moderate oder schwere chronische Nierenerkrankung (entsprechend Stadien 3 und 4). Diese Stadien werden gemeinsam definiert über eine eGFR von &lt;60 bis <math>\geq 15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</p> <p>b: Gemäß Fachinformation [2] beträgt die für das Anwendungsgebiet relevante Dosierung 1,5 mg/Woche. Zudem stellt die Dosierung 1,5 mg/Woche auch gemäß G-BA die relevante Dosierung für Dulaglutid in einer Kombinationstherapie dar [3].</p> <p>HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; mg: Milligramm; n: Anzahl der randomisierten Patienten; OAD: Orale(s) Antidiabetikum (Antidiabetika); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

In der nachfolgenden Tabelle 4-9 werden die Interventionen der Studie AWARD-7 dargestellt.

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

Studie	Intervention	Vergleich	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
H9X-MC-GBDX (AWARD-7)	Dulaglutid 1,5 mg (subkutan, 1-mal wöchentlich; ungefähr zur gleichen Tageszeit am gleichen Wochentag jeder Woche)  +  Insulin lispro (subkutan, 3-mal täglich prandial)	Insulin glargin (subkutan, 1-mal täglich vor dem Schlafengehen)  +  Insulin lispro (subkutan, 3-mal täglich prandial)	<p><b>Antidiabetische Vorbehandlung</b></p> <p><u>Gruppe A</u> Insulin + OAD +/- Pramlintid</p> <p><u>Gruppe B</u> nur Insulin</p> <p><b>Screening/Lead-In Phase</b></p> <p><u>Gruppe A (Woche -13 bis Woche 0):</u> Nach dem Screening (Visite 1; Woche -13) wurden bei den Patienten der Gruppe A bei der Visite 1a (Woche -12) die OAD +/- Pramlintid abgesetzt und Insulinregime zu Baseline während der Lead-In Phase optimiert.</p> <p><u>Gruppe B (Woche -3 bis Woche 0):</u> Während dieser Phase wurde vorausgesetzt, dass das Insulinregime und die Dosis stabil bleiben. Die Insulindosis sollte in den 4 Wochen vor dem Screening stabil sein (keine Änderung um mehr als 10% [Abnahme oder Zunahme]).</p> <p><b>Primäre Behandlungsphase (26 Wochen):</b></p> <p><u>Insulin glargin</u> Bei der Randomisierung (Tag 0) wurden die Patienten, die andere Insuline als Insulin glargin +/- lispro verwendeten, gemäß Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 auf Insulin glargin +/- lispro umgestellt.</p>

Studie	Intervention	Vergleich	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p>Nach der Randomisierung erfolgte im Insulin glargin-Arm die Titration der Dosis von Insulin glargin gemäß des in Tabelle 4-15 beschriebenen Titrationsschemas.</p> <p><u>Dulaglutid</u></p> <p>Bei Patienten, die in die Dulaglutid-Arme randomisiert wurden, wurde das vorherige Insulinregime bei Randomisierung (Tag 0) abgesetzt und die Behandlung mit Dulaglutid und Insulin lispro begonnen. Eine Titration der Dulaglutid-Dosis erfolgte nicht.</p> <p>Unabhängig davon, zu welchem der Studienarme die Patienten randomisiert wurden, sollten alle Patienten Insulin lispro erhalten. Die Titration der Dosis von Insulin lispro erfolgte gemäß des in Tabelle 4-16 beschriebenen Titrationsschemas.</p> <p><b>Verlängerte Behandlungsphase (26 Wochen):</b> Die Studienmedikation wurde während der 26-wöchigen verlängerten Behandlungsphase fortgesetzt.</p> <p><b>Nachbeobachtungsphase:</b> Die Patienten wurden nach Maßgabe des Prüfarztes behandelt, wobei GLP-1 Rezeptoragonisten (Exenatid, Liraglutid), DPP-4-Hemmer und Metformin nicht erlaubt waren.</p> <p><b>Begleitmedikation:</b> <u>Erlaubte Begleitmedikation</u> Den Patienten war jegliche Begleitmedikation, die während den Studienphasen benötigt war erlaubt, außer bestimmte Medikamente, die die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit beeinträchtigen könnten.</p>

Studie	Intervention	Vergleich	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p>Patienten sollten beim Screening ACE-Hemmer +/- Angiotensin-Rezeptor-Blocker erhalten; Patienten, welche intolerant gegenüber ACE-Hemmern/Angiotensin-Rezeptor-Blocker waren, durften an der Studie teilnehmen. Bestand während der Screening/Lead-In Phase die Notwendigkeit, die Blutdruckmedikation anzupassen, wurde erwartet, dass diese Änderungen so gering waren, dass eine etwaige Änderung der eGFR nur vorübergehend war und die Nierenfunktion vor der Randomisierung noch als stabil gelten konnte.</p> <p>Sofern es für den Patienten nicht unerlässlich war, sollte jegliche Medikation, die das Serumkreatinin verändert oder die eGFR reduziert, vermieden werden. Im Zuge der regulären Therapie der chronischen Nierenerkrankung wurden die Patienten darauf hingewiesen, Arzneimittel zu vermeiden, die die Nierenfunktion aufgrund bekannter Nephrotoxizitäten verschlechtern könnten. Die Patienten sollten NSAR und COX-2 Inhibitoren vermeiden und während der Studie stattdessen Paracetamol erhalten.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere, als die für die Studie vorgeschriebenen Insuline oder OAD (außer als Notfallmedikation)</li> <li>• andere GLP-1-Rezeptoragonisten (Exenatid, Liraglutid), DPP 4-Inhibitoren, Metformin und Pramlintid (während der gesamten Studie nicht erlaubt)</li> <li>• systemische Glucocorticoide für mehr als 14 Tage (mit Ausnahme topischer, intraokularer, intranasaler, intrarektaler oder inhalativer Verabreichungsformen)</li> <li>• Medikamente, die die Gewichtsabnahme unterstützen</li> </ul>
<p>ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; COX-2: Cyclooxygenase-2; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; mg: Milligramm; NSAR: nichtsteroidale(s) Antirheumatika (Antirheumatikum); OAD: Orale(s) Antidiabetikum (Antidiabetika); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>			

In der Studie AWARD-7 wurden die folgenden Analysepopulationen definiert und für die vorliegende Nutzenbewertung verwendet:

#### Modifizierte Intention-to-Treat Population (mITT-Population)

Die mITT-Population war definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugeteilten Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens ein erhobener HbA<sub>1c</sub>-Wert nach der Randomisierung vorlag.

#### Safety Population

Die Safety-Population war definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der zugeteilten Studienmedikation erhalten haben und für die jedwede Daten nach der Dosierung vorlag.

Analog zum Studienbericht erfolgte die statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte in der mITT-Population (183 Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg; 186 Patienten unter Insulin glargin) und die Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit in der Safety Population (192 Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg; 194 Patienten unter Insulin glargin).

In der nachfolgenden Tabelle 4-10 werden die Charakteristika der mITT-Population der Studie AWARD-7 dargestellt.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (H9X-MC-GBDX [AWARD-7]) (mITT-Population)

Parameter	Dulaglutid 1,5 mg (N=183)	Insulin Glargin (N=186)
<b>Alter (Jahre)</b>		
N	183	186
Mittelwert (SD)	64,6 (8,76)	64,3 (8,4)
<b>Altersklasse (n [%])</b>		
N	183	186
≥18 bis <65 Jahre	85 (46,4)	91 (48,9)
≥65 Jahre	98 (53,6)	95 (51,1)
<b>Altersklasse (n [%])</b>		
N	183	186
≥18 bis <75 Jahre	157 (85,8)	161 (86,6)
≥75 Jahre	26 (14,2)	25 (13,4)

<b>Parameter</b>	<b>Dulaglutid 1,5 mg (N=183)</b>	<b>Insulin Glargin (N=186)</b>
<b>Geschlecht (n [%])</b>		
N	183	186
Weiblich	83 (45,4)	98 (52,7)
Männlich	100 (54,6)	88 (47,3)
<b>Ethnie (n [%])</b>		
N	183	186
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	73 (39,9)	76 (40,9)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	110 (60,1)	110 (59,1)
<b>Abstammung (n [%])</b>		
N	180	185
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	10 (5,6)	18 (9,7)
Asiatisch	7 (3,9)	5 (2,7)
Schwarz oder Afro-Amerikanisch	23 (12,8)	25 (13,5)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner	0	1 (0,5)
Weiß	131 (72,8)	130 (70,3)
Mehrere	9 (5,0)	6 (3,2)
<b>Land (n [%])</b>		
N	183	186
Brasilien	49 (26,8)	44 (23,7)
Ungarn	14 (7,7)	21 (11,3)
Mexico	13 (7,1)	18 (9,7)
Polen	2 (1,1)	1 (0,5)
Rumänien	14 (7,7)	14 (7,5)
Südafrika	16 (8,7)	14 (7,5)
Spanien	6 (3,3)	2 (1,1)
Ukraine	12 (6,6)	16 (8,6)
Vereinigte Staaten von Amerika	57 (31,1)	56 (30,1)
<b>Körpergewicht (kg)</b>		
N	183	186
Mittelwert (SD)	88,00 (16,160)	88,10 (18,173)

<b>Parameter</b>	<b>Dulaglutid 1,5 mg (N=183)</b>	<b>Insulin Glargin (N=186)</b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
N	183	186
Mittelwert (SD)	32,03 (4,817)	32,45 (5,317)
<b>Diabetesdauer (Jahre) vor Behandlungsbeginn (Visite 3)</b>		
N	183	186
Mittelwert (SD)	17,70 (8,792)	18,63 (8,802)
<b>Dauer der chronischen Nierenerkrankung Stadium ≥3 (Jahre) vor Behandlungsbeginn (Visite 3)</b>		
N	183	186
Mittelwert (SD)	4,21 (5,718)	3,49 (4,018)
<b>eGFR (CKD-EPI) vor Behandlungsbeginn (Mittelwert von Visite 2 und 3) (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (n [%])</b>		
N	183	186
eGFR vor Behandlungsbeginn ≥90	0	0
60 ≤ eGFR vor Behandlungsbeginn <90	8 (4,4)	13 (7,0)
45 ≤ eGFR vor Behandlungsbeginn <60	51 (27,9)	50 (26,9)
30 ≤ eGFR vor Behandlungsbeginn <45	70 (38,3)	64 (34,4)
15 ≤ eGFR vor Behandlungsbeginn <30	52 (28,4)	58 (31,2)
eGFR vor Behandlungsbeginn <15	2 (1,1)	1 (0,5)
<b>eGFR (CKD-EPI) zu Visite 2 (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (n [%])</b>		
N	183	186
eGFR Visite 2 ≥90	0	0
60 ≤ eGFR zu Visite 2 <90	6 (3,3)	12 (6,5)
45 ≤ eGFR zu Visite 2 <60	56 (30,6)	54 (29,0)
30 ≤ eGFR zu Visite 2 <45	64 (35,0)	65 (34,9)
15 ≤ eGFR zu Visite 2 <30	55 (30,1)	55 (29,6)
eGFR zu Visite 2 <15	2 (1,1)	0
<b>eGFR (CKD-EPI) vor Behandlungsbeginn (Mittelwert von Visit 2 und 3) (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>		
N	183	186
Mittelwert (SD)	38,0 (13,28)	38,5 (12,99)

Parameter	Dulaglutid 1,5 mg (N=183)	Insulin Glargin (N=186)
<b>eGFR (CKD-EPI) zu Visite 2 (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>		
N	183	186
Mittelwert (SD)	37,7 (13,23)	38,5 (12,92)
<b>UACR vor Behandlungsbeginn (Mittelwert von Visite 2 und 3) (g/kg)</b>		
N	183	186
Mittelwert (SD)	756,5 (1294,67)	891,6 (1501,25)
<b>UACR vor Behandlungsbeginn (Mittelwert von Visite 2 und 3) (g/kg) (n [%])</b>		
N	183	186
Normalalbuminurie (UACR <30)	30 (16,4)	47 (25,3)
Mikroalbuminurie (30 ≤ UACR ≤ 300)	73 (39,9)	55 (29,6)
Makroalbuminurie (UACR >300)	80 (43,7)	84 (45,2)
<b>HbA<sub>1c</sub> vor Behandlungsbeginn (Visite 3) (%)</b>		
N	183	186
Mittelwert (SD)	8,60 (0,855)	8,56 (0,972)
<b>HbA<sub>1c</sub>-Kategorie vor Behandlungsbeginn (n [%])</b>		
N	183	186
≤8,5%	91 (49,7)	109 (58,6)
>8,5%	92 (50,3)	77 (41,4)
<b>Tägliche Gesamtinsulindosis (Einheiten/Tag)</b>		
N	173	176
Mittelwert (SD)	59,2 (30,27)	59,4 (34,34)
<b>Tägliche Gesamtinsulindosis (Einheiten/kg/Tag)</b>		
N	173	176
Mittelwert (SD)	0,68 (0,349)	0,66 (0,343)
<b>Begleitmedikation (n [%])</b>		
Antihypertensiva	181 (98,9)	186 (100,0)
ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptorblocker	165 (90,2)	174 (93,5)
ACE-Inhibitoren	87 (47,5)	94 (50,5)
Angiotensin-Rezeptorblocker	91 (49,7)	96 (51,6)
Antiadrenerge Mittel	42 (23,0)	29 (15,6)

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

Parameter	Dulaglutid 1,5 mg (N=183)	Insulin Glargin (N=186)
Beta-Blocker	118 (64,5)	119 (64,0)
Calciumkanal-Blocker	108 (59,0)	106 (57,0)
Diuretika	136 (74,3)	150 (80,6)
Renin-Inhibitoren	2 (1,1)	0
Andere	17 (9,3)	10 (5,4)
Lipidsenker	143 (78,1)	140 (75,3)
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer	129 (70,5)	131 (70,4)
Niacin	3 (1,6)	0
Fibrate	38 (20,8)	21 (11,3)
Gallensäurebinder	1 (0,5)	1 (0,5)
Cholesterolaufnahme-Hemmer	6 (3,3)	5 (2,7)
Blutverdünnende Wirkstoffe	143 (78,1)	119 (64,0)
Aspirin	115 (62,8)	102 (54,8)
Thrombozytenaggregationshemmer	33 (18,0)	32 (17,2)
Vitamin K Antagonisten	14 (7,7)	8 (4,3)
Antithrombotika	2 (1,1)	0
Andere	6 (3,3)	10 (5,4)
Antiinflammatorische Arzneimittel	18 (9,8)	24 (12,9)
NSAR	15 (8,2)	17 (9,1)
COX-2-Inhibitoren	2 (1,1)	0
Andere	1 (0,5)	7 (3,8)
Kardiale Medikation	55 (30,1)	58 (31,2)
Inotrope Substanzen	7 (3,8)	5 (2,7)
Antiarrhythmika	8 (4,4)	6 (3,2)
Stimulanzien	0	2 (1,1)
Vasodilatoren (Nitrate und andere)	29 (15,8)	42 (22,6)
Andere	20 (10,9)	19 (10,2)

ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; BMI: Body Mass Index; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; COX-2: Cyclooxygenase-2; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; g: Gramm; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; kg: Kilogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; mITT: Modifizierte Intention to Treat; mL/min/1,73 m<sup>2</sup>: Milliliter/Minute/1,73 m<sup>2</sup>; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten; NSAR: Nichtsteroidale(s) Antirheumatika (Antirheumatikum); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UACR: Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio

Die Charakteristika der Studienpopulation (mITT-Population) der Studie AWARD-7 waren zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Ein ähnliches Bild zeigte sich bei Betrachtung der Safety-Population [22].

In der nachfolgenden Tabelle 4-11 werden manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren der mITT-Studienpopulation der Studie AWARD-7 dargestellt.

Tabelle 4-11: Manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläres Risiko – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (H9X-MC-GBDX [AWARD-7]) (mITT-Population)

Parameter	Dulaglutid 1,5 mg	Insulin glargin
<b>N</b>	183	186
<b>Hypertonie (n [%])</b>		
Ja	161 (88,0)	167 (89,8)
Nein	22 (12,0)	19 (10,2)
<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit (n [%])</b>		
Ja	24 (13,1)	22 (11,8)
Nein	159 (86,9)	164 (88,2)
<b>Vorhofflimmern (n [%])</b>		
Ja	16 (8,7)	4 (2,2)
Nein	167 (91,3)	182 (97,8)
<b>Retinopathie (n [%])</b>		
Ja	55 (30,1)	65 (34,9)
Nein	128 (69,9)	121 (65,1)
<b>Vorangegangener Myokardinfarkt (n [%])</b>		
Ja	34 (18,6)	21 (11,3)
Nein	149 (81,4)	165 (88,7)
<b>Vorangegangene koronare Revaskularisation (n [%])</b>		
Ja	28 (15,3)	24 (12,9)
Nein	155 (84,7)	162 (87,1)
<b>Vorangegangene Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris (n [%])</b>		
Ja	9 (4,9)	10 (5,4)
Nein	174 (95,1)	176 (94,6)

Parameter	Dulaglutid 1,5 mg	Insulin glargin
<b>N</b>	183	186
<b>Vorangegangene Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz (n [%])</b>		
Ja	5 (2,7)	11 (5,9)
Nein	178 (97,3)	175 (94,1)
<b>Vorangegangener Schlaganfall (n [%])</b>		
Ja	11 (6,0)	16 (8,6)
Nein	172 (94,0)	170 (91,4)
<b>Vorangegangene arterielle Revaskularisation der unteren Extremitäten (n [%])</b>		
Ja	1 (0,5)	4 (2,2)
Nein	182 (99,5)	182 (97,8)
<b>Vorangegangene Karotis-Revaskularisation (n [%])</b>		
Ja	3 (1,6)	0
Nein	180 (98,4)	186 (100,0)
<b>Vorangegangene TIA (n [%])</b>		
Ja	5 (2,7)	7 (3,8)
Nein	178 (97,3)	179 (96,2)
<b>Diabetische Dyslipidämie (n [%])</b>		
Ja	132 (72,1)	124 (66,7)
Nein	51 (27,9)	62 (33,3)
<b>Dokumentierte Koronare Herzkrankheit (n [%])</b>		
Ja	48 (26,2)	46 (24,7)
Nein	135 (73,8)	140 (75,3)
<b>Dokumentierte Koronare Herzkrankheit in Familienanamnese (Verwandte 1. Grades) (n [%])</b>		
Ja	24 (13,1)	17 (9,1)
Nein	118 (64,5)	128 (68,8)
Unbekannt	41 (22,4)	41 (22,0)

Parameter	Dulaglutid 1,5 mg	Insulin glargin
<b>N</b>	183	186
<b>Dokumentierte zerebrovaskuläre Erkrankungen in Familienanamnese (Verwandte 1. Grades) (n [%])</b>		
Ja	20 (10,9)	9 (4,8)
Nein	125 (68,3)	136 (73,1)
Unbekannt	38 (20,8)	41 (22,0)
<b>Kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte<sup>a</sup> (n [%])</b>		
Ja	73 (39,9)	70 (37,6)
Nein	110 (60,1)	116 (62,4)
<p>„Chronische Nierenerkrankung“ als Risikofaktor wurde bereits in Tabelle 4-10 dargestellt.</p> <p>a: Kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte sind definiert als mindestens eines der folgenden Ereignisse in der Vorgeschichte: Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder wegen Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder TIA, periphere arterielle Verschlusskrankheit, arterielle Revaskularisation der unteren Extremitäten oder der Karotisarterien oder dokumentierte koronare Herzkrankheit</p> <p>mg: Milligramm; mITT: Modifizierte Intention to Treat; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TIA: Transitorische Ischämische Attacke;</p>		

Die Charakteristika der Studienpopulation bezüglich manifester kardiovaskulärer Erkrankungen und kardiovaskulärer Risikofaktoren der Studie AWARD-7 waren zwischen den Studienarmen vergleichbar.

In der nachfolgenden Tabelle 4-12 wird die antihyperglykämische Begleitmedikation während der Behandlungszeit in der Studie AWARD-7 dargestellt

Tabelle 4-12: Antihyperglykämische Begleitmedikation während der Behandlungszeit – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (H9X-MC-GBDX [AWARD-7]) (mITT-Population)

Parameter	Dulaglutid 1,5 mg (N=183)	Insulin Glargin (N=186)
<b>Art der antihyperglykämischen Begleitmedikation (n [%])</b>		
Antihyperglykämische Mittel	66 (36,1)	68 (36,6)
Alpha-Glucosidase-Hemmer	0	0
Biguanide <sup>a</sup>	2 (1,1)	1 (0,5)
DPP-4-Hemmer <sup>a</sup>	0	0
Glinide	0	0
Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	2 (1,1)	2 (1,1)
Thiazolidindione	0	0

Parameter	Dulaglutid 1,5 mg (N=183)	Insulin Glargin (N=186)
Andere, als die für die Studie vorgeschriebenen Insuline	65 (35,5)	67 (36,0)
GLP-1-Rezeptoragonisten <sup>a</sup>	0	0
SGLT 2-Hemmer	0	0
Pramlintid <sup>a</sup>	0	0
Andere	1 (0,5)	1 (0,5)
Antihyperglykämische Mittel als Notfalltherapie <sup>b</sup>	12 (6,6)	3 (1,6)
Alpha-Glucosidase-Hemmer	0	0
Glinide	0	0
Sulfonylharnstoff	0	1 (0,5)
Thiazolidindione	0	0
Andere, als die für die Studie vorgeschriebenen Insuline	12 (6,6)	2 (1,1)
SGLT 2-Hemmer	0	0
Andere	0	0
<p>a: Die Verwendung dieser antihyperglykämischen Arzneimittel war während der Studie nicht erlaubt.</p> <p>b: Zusätzliche/alternative antihyperglykämische Mittel zur Behandlung schwerer, persistierender Hyperglykämien.</p> <p>DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; mg: Milligramm; mITT: Modifizierte Intention to Treat; n: Anzahl Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SGLT 2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2</p> <p>Quelle: mITT-Analyse</p>		

Die antihyperglykämische Begleitmedikation während der Behandlungszeit in der Studie AWARD-7 war 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.*

Die Angaben für die nachfolgende Studienbeschreibung basieren auf dem Studienbericht [22] und dem Studienprotokoll [33] der Studie AWARD-7:

Bei der Studie AWARD-7 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, multinationale, offene Phase-III-Studie mit drei parallelen Behandlungsarmen (Insulin glargin,

Dulaglutid 0,75 mg<sup>22</sup> und Dulaglutid 1,5 mg) und einer Behandlungsdauer von 26 (primäre Behandlungsphase) bzw. 52 Wochen (verlängerte Behandlungsphase), in welcher der Effekt auf die glykämische Kontrolle und Sicherheit/Verträglichkeit von Dulaglutid (1-mal wöchentlich) gegenüber Insulin glargin jeweils in Kombination mit Insulin lispro bei Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung verglichen wird. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes nach 26 Wochen.

In der Studie AWARD-7 wurden Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung eingeschlossen, welche entweder mit Insulin + OAD +/- Pramlintid (Gruppe A) oder nur mit Insulin (Gruppe B) vorbehandelt waren und einen Body Mass Index (BMI) zwischen 23 und 45 kg/m<sup>2</sup>, inklusive, aufwiesen.

In der Gruppe A ging der Behandlungsphase eine 13-wöchige Screening/Lead-In Phase voraus. Wiesen die Patienten der Gruppe A bei der Visite 1 (Woche -13; Screening-Visite) einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von  $\geq 7,5\%$  und  $\leq 10,5\%$  auf, wurden bei der Visite 1a (Woche -12) die OAD +/- Pramlintid abgesetzt und das Eingangsinsulinregime während der Lead-In Phase optimiert. Bei der Visite 2 (Woche -1) sollte der HbA<sub>1c</sub>-Wert eine Woche später weiterhin  $\geq 7,5\%$  betragen.

In der Gruppe B ging der Behandlungsphase eine 3-wöchige Screening/Lead-In Phase voraus. Wiesen die Patienten der Gruppe B bei der Visite 1 (Woche -3; Screening-Visite) einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von  $\geq 7,5\%$  und  $\leq 10,5\%$  und ein stabiles Insulinregime für 4 Wochen (keine Änderung der täglichen Gesamtdosis um mehr als 10% [Abnahme oder Zunahme]) auf, durchliefen diese eine 3-wöchige Lead-In Phase. Während dieser Phase wurde erwartet, dass das Insulinregime und die -dosis stabil bleiben.

Ab dem Zeitpunkt der Randomisierung wurde nicht mehr zwischen Gruppe A und B unterschieden. Bei der Randomisierung (Tag 0) wurden die Patienten, die andere Insuline als Insulin glargin +/- lispro verwendeten gemäß Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 auf Insulin glargin +/- lispro umgestellt.

---

<sup>22</sup> Gemäß Fachinformation [2] beträgt die für das Anwendungsgebiet relevante Dosierung 1,5 mg/Woche. Zudem stellt die Dosierung 1,5 mg/Woche auch gemäß G-BA die relevante Dosierung für Dulaglutid in einer Kombinationstherapie dar [3].

Tabelle 4-13: Berechnung der Dosis von Insulin glargin bei Randomisierung (nur für Patienten, die in den Insulin glargin-Arm randomisiert wurden) in der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

<b>Insulin<sup>23</sup> bei Studieneintritt (Dosis bei Randomisierung)</b>	<b>Initiale Dosis von Insulin glargin (Dosis an Tag 1) vor dem Schlafengehen</b>
1-mal täglich NPH, lente, glargin oder detemir	Gleiche Anzahl Einheiten 1-mal täglich
2-mal täglich NPH oder lente	Reduktion der Dosis um 20-30% gemäß der Zulassung von Insulin glargin und 1-mal tägliche Gabe vor dem Schlafengehen
1-mal täglich Mischinsulin (d. h. Humulin 70/30, NovoLog Mix 70/30, Humalog Mix 75/25 oder Novolin 70/30)	Berechnung der verabreichten Gesamtmenge an Basalinsulin und Gabe der gleichen Anzahl an Einheiten 1-mal täglich vor dem Schlafengehen
2-mal täglich Mischinsulin (d. h. Humulin 70/30, NovoLog Mix 70/30, Humalog Mix 75/25 oder Novolin 70/30)	Berechnung der verabreichten Gesamtmenge an Basalinsulin und Reduktion der Dosis um 20-30% gemäß der Zulassung von Insulin glargin und 1-mal tägliche Gabe vor dem Schlafengehen
NPH: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin	

Tabelle 4-14: Berechnung der Dosis von Insulin Lispro bei Randomisierung in der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

<b>Insulin bei Studieneintritt (Dosis zu Randomisierung)</b>	<b>Initiale Dosis von Insulin lispro (Dosis an Tag 1)</b>
Kein vorheriges kurz- oder schnell wirksames Insulin	Beginn mit 3 Einheiten vor den Mahlzeiten
Reguläres Humaninsulin oder schnell-wirksame Insulin-Analoga zu den Mahlzeiten	Gleiche Anzahl Einheiten und Aufteilung nach Anzahl der Mahlzeiten und Gabe vor den Mahlzeiten
Mischinsulin	Berechnung der Gesamtmenge an kurz-wirksamen Insulin und Aufteilung nach Anzahl der Mahlzeiten und Gabe vor den Mahlzeiten

<sup>23</sup> Angabe des Originalnamens des Insulins aus dem Studienbericht

Nach der Randomisierung erfolgte im Insulin glargin-Arm die Titration der Dosis von Insulin glargin, welches 1-mal tgl. subkutan (s.c.) vor dem Schlafengehen verabreicht wurde, anhand der Nüchternplasmaglukose - ausgerichtet am Mittelwert von drei Tagen - gemäß des in Tabelle 4-15 beschriebenen Titrationsschemas.

Bei Patienten, die in die Dulaglutid-Arme randomisiert wurden, wurde das vorherige Insulinregime bei Randomisierung (Tag 0) abgesetzt und die Behandlung mit Dulaglutid, welches jeweils s.c., 1-mal wöchentlich, ungefähr zur gleichen Tageszeit am gleichen Wochentag verabreicht wurde, und mit Insulin lispro begonnen. Eine Titration der Dulaglutid-Dosis erfolgte nicht.

Unabhängig davon, zu welchem der Studienarme die Patienten randomisiert wurden, sollten alle Patienten Insulin lispro prandial erhalten. Die Titration der Dosis von Insulin lispro erfolgte anhand der Plasmaglukosewerte – ausgerichtet am Mittelwert von drei Tagen (vor dem Mittagessen, vor dem Abendessen und vor dem Schlafengehen) - gemäß des in Tabelle 4-16 beschriebenen Titrationsschemas.

Alle Patienten sollten die Plasmaglukosewerte vor dem Frühstück (zur Titration von Insulin glargin und zur Gewährleistung der Sicherheit bezüglich Hyperglykämien), vor dem Mittagessen, vor dem Abendessen und vor dem Schlafengehen an drei aufeinanderfolgenden Tagen vor den Visiten messen.

Die Titrationsschemata von Insulin glargin und Insulin lispro wurden entworfen, um einen durchschnittlichen Glukosewert <154 mg/dL (8,6 Millimol [mmol]/Liter [L]) zu erreichen. Dieses Titrationsziel wurde durch die National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI)-Leitlinie Diabetes und chronische Nierenerkrankung [34] untermauert.

Tabelle 4-15: Titrationsschema für Insulin glargin in der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

<b>Nüchternplasmaglukose (Mittelwert von 3 Tagen)</b>	<b>Änderung von Insulin glargin</b>
<79 mg/dL	- 4 Einheiten
80-99 mg/dL	- 2 Einheiten
100-150 mg/dL	Keine Änderung der Dosis
151-170 mg/dL	+ 2 Einheiten
171-190 mg/dL	+ 3 Einheiten
191-210 mg/dL	+ 4 Einheiten
≥210 mg/dL	+ 5 Einheiten
mg/dL: Milligramm/Deziliter	

Tabelle 4-16: Titrationsschema für Insulin lispro in der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

<b>Plasmaglukose (Mittelwert von 3 Tagen; vor dem Mittagessen, vor dem Abendessen oder vor dem Schlafengehen)</b>	<b>Änderung von Insulin lispro gegenüber der Gabe zur letzten Mahlzeit</b>
<89 mg/dL	- 2 Einheiten
90-119 mg/dL	- 1 Einheiten
120-180 mg/dL	Keine Änderung der Dosis
181-200 mg/dL	+ 1 Einheit
201-220 mg/dL	+ 2 Einheiten
≥220 mg/dL	+ 3 Einheiten
mg/dL: Milligramm/Deziliter	

Während der 26-wöchigen verlängerten Behandlungsphase setzten die Patienten die Studienmedikation fort. Dabei sollte die glykämische Kontrolle von den Patienten und den Prüfarzten innerhalb des durchschnittlichen Glukosewertes von <154 mg/dL (8,6 mmol/L) aufrechterhalten werden.

Sowohl während der 26-wöchigen primären als auch der 26-wöchigen verlängerten Behandlungsphase sollten außer der Titration der Insuline gemäß Titrationsschemata keine Anpassung des blutzuckersenkenden Therapie vorgenommen werden, außer im Falle einer Hyperglykämie, einer Hypoglykämie oder bei Erfüllen eines Grundes für einen Studienabbruch.

Nach dem Screening (n=1.324) wurden in die Studie AWARD-7 insgesamt 577 Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die Studienarme Dulaglutid 0,75 mg (n=190), Dulaglutid 1,5 mg (n=193) und Insulin glargin (n=194), jeweils in Kombination mit Insulin lispro, randomisiert. Die Patienten im Vergleichsarm erhielten somit ein Basal-Bolus-Insulinregime. Unter Berücksichtigung der Vortherapien der Patienten im Insulin glargin-Arm (ca. 90% der Patienten mit nicht ausschließlich einem langwirksamen Insulin) stellt ein Basal-Bolus-Insulinregime wie es in der Studie AWARD-7 eingesetzt wurde, eine sachgerechte Optimierung des Insulinregimes im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar [19]. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist gemäß Fachinformation [2] nur der 1,5 mg Dulaglutid-Arm relevant. Die Verteilung der Patientenzahlen der Studie AWARD-7 auf die primäre und die verlängerte Behandlung im Dulaglutid 1,5 mg- und im Insulin glargin-Arm wird in Tabelle 4-17 dargestellt.

Tabelle 4-17: Verteilung der Patientenzahlen der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7) auf die primäre und die verlängerte Behandlung

Studienarm	Dulaglutid 1,5 mg	Insulin glargin
Anzahl der in die Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7) randomisierten Patienten	193	194
Anzahl der Patienten, welche die 26-wöchige primäre Behandlungsphase beendet haben	162 (147 unter Studienmedikation)	179 (178 unter Studienmedikation)
Anzahl der Patienten, welche die 52-wöchige Behandlungsphase beendet haben	157 (138 unter Studienmedikation)	163 (161 unter Studienmedikation)

In der Studie AWARD-7 wurde die Randomisierung der Patienten bezüglich der folgenden Merkmale stratifiziert:

- Schweregrad der CKD (Stadium 3a, 3b oder 4)
- Makroalbuminurie (ja/nein)
- Region, als 5 verschiedene Gebiete
  - Westliche Vereinigte Staaten von Amerika
  - Östliche Vereinigte Staaten von Amerika
  - Brasilien, Mexiko
  - Ungarn, Polen, Spanien
  - Rumänien, Südafrika, Ukraine

Die Makroalbuminurie ist ein anerkannter Marker für Nierenschädigungen, der die Reduktion der Nierenfunktion und das Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung beeinflusst. Daher war es erstrebenswert, eine ausgewogene Verteilung der Patienten innerhalb eines Schweregrads der chronischen Nierenerkrankung nach Vorliegen einer Makroalbuminurie zu gewährleisten. Gleichzeitig sollte auch bezüglich der geographischen Region eine Ausgewogenheit der Patientenverteilung erzielt werden. Daher wurden die Merkmale Makroalbuminurie (Ausgangswert) und Region zum Merkmal „Makroalbuminurie-Region“ kombiniert um ein einzelnes Stratifizierungsmerkmal zu bilden.

Weitere Ausführungen zu Studiendesign und –methodik für Studie AWARD-7 sind der Tabelle 4-81 zu entnehmen.

#### 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 4-18: 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-GBDX (AWARD-7)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung erfolgte mittels „Interaktiven Sprach-/Web-Dialogsystems (IVRS/IWRS)“. 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 [17]. 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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/-kategorie	H9X-MC-GBDX (AWARD-7)
<b>Mortalität</b>	
Gesamtmortalität	ja
<b>Morbidität</b>	
HbA <sub>1c</sub> -Wert	ja
<b>Nebenwirkungen</b>	
Hypoglykämien	
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien	ja
Nächtliche 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
Kardiovaskuläre Ereignisse	ja
Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit	ja
Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse	ja
Schilddrüsen-Neoplasien / Hyperplasien	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.	
HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

#### 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 Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1). 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 4-20: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDX (AWARD-7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Todesfälle erfasst im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse.</li> <li>• Todesfälle wurden von einem externen, von Lilly unabhängigen Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise, adjudiziert.</li> <li>• Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</li> </ul>

*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 4-21: 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-GBDX (AWARD-7)	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 4-22: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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	3 / 192 (1,6)	6 / 194 (3,1)	0,50 [0,12;2,04] 0,324 <sup>a</sup>	0,50 [0,12;2,03] 0,324 <sup>a</sup>	-0,015 [-0,045;0,015] 0,318 <sup>b</sup>

a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie  
b: Cochran-Mantel-Haenszel-Test für ARR stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie  
ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: chronische Nierenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;  
RR: Relatives Risiko

In der Studie AWARD-7 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Gesamtmortalität“ kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 0,50 [0,12;2,04]; p=0,324) zwischen Dulaglutid und Insulin glargin.

In der Studie traten insgesamt 9 Todesfälle auf, davon 3 (1,6%) im Dulaglutid- und 6 (3,1%) im Insulin glargin-Arm.

Im Dulaglutid-Arm traten von den 3 Todesfällen 2 Todesfälle während der 52-wöchigen Behandlungsperiode und 1 Todesfall während der Safety Follow-up-Periode (nach der abgeschlossenen 52-wöchigen Behandlungsperiode) auf. Im Insulin glargin-Arm traten alle 6 Todesfälle während der 52-wöchigen Behandlungsperiode auf.

Alle Todesfälle wurden von einem externen, von Lilly unabhängigen Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise adjudiziert. Dabei wurden insgesamt 6 Todesfälle (2 im Dulaglutid- und 4 im Insulin glargin-Arm) als Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache adjudiziert. 3 Todesfälle hatten andere Ursachen (siehe Tabelle 4-23).

Alle Todesursachen, deren Klassifikation und die Aufteilung zwischen den Studienarmen sind in der Tabelle 4-23 dargestellt.

Tabelle 4-23: „Gesamtmortalität“ nach Ursache aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Parameter	Dulaglutid (N=192)	Insulin glargin (N=194)
<b>Alle Todesfälle</b>	3 (1,6)	6 (3,1)
<b>Kardiovaskuläre Ursachen (n [%])</b>	2 (1,0)	4 (2,1)
Plötzlicher Herztod, bestätigt	1 (0,5)	1 (0,5)
Plötzlicher Herztod, nicht bestätigt	0	3 (1,5)
Herzinsuffizienz	1 (0,5)	0
<b>Nicht-kardiovaskuläre Ursachen (n [%])</b>	0	1 (0,5)
Pulmonale Ursachen	0	1 (0,5)
<b>Unbekannte Ursache</b>	1 (0,5)	1 (0,5)
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

*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<sub>1c</sub>-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 4-24: Operationalisierung von „HbA<sub>1c</sub>-Wert“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDX (AWARD-7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zwischen Baseline und den Messzeitpunkten 12, 26, 40 und 52 Wochen (MMRM, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</li> <li>• Die Bestimmung der HbA<sub>1c</sub>-Werte erfolgte in einem Zentrallabor.</li> </ul>
HbA <sub>1c</sub> : 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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „HbA<sub>1c</sub>-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-GBDX (AWARD-7)	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 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<sub>1c</sub>-Wert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „HbA<sub>1c</sub>-Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

HbA <sub>1c</sub> -Wert [%]	Dulaglutid (N=183)		Insulin glargin (N=186)		Dulaglutid vs. Insulin glargin
	Mittelwert (SD)	Mittelwert* der Veränderung (SE)	Mittelwert (SD)	Mittelwert* der Veränderung (SE)	Mittelwert-Differenz* der Veränderung [95%-KI] p-Wert Hedges' g [95%-KI]
<b>Baseline</b>	8,60 (0,85)		8,56 (0,97)		
<b>Woche 12</b>	7,58 (0,95)	-0,90 (0,13)	7,54 (0,90)	-0,97 (0,12)	0,06 [-0,12;0,25] 0,486 0,04 [-0,18;0,26]
<b>Woche 26</b>	7,35 (0,97)	-1,16 (0,14)	7,36 (0,92)	-1,12 (0,13)	-0,04 [-0,24;0,16] 0,697 -0,02 [-0,25;0,20]
<b>Woche 40</b>	7,39 (0,95)	-1,12 (0,14)	7,40 (0,88)	-1,08 (0,13)	-0,04 [-0,24;0,17] 0,722 -0,02 [-0,25;0,21]
<b>Woche 52</b>	7,46 (1,01)	-1,04 (0,14)	7,55 (1,07)	-0,95 (0,13)	-0,09 [-0,32;0,15] 0,476 -0,05 [-0,29;0,18]

\* MMRM mit REML-Methode und Behandlung, Makroalbuminurie-Region, Schweregrad chronische Nierenerkrankung zu Baseline, Visite, Interaktion aus Behandlung\*Visite, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline und logarithmierter eGFR-Wert zu Baseline (innerhalb des Schweregrads der chronischen Nierenerkrankung) als feste, erklärende Effekte. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix zugrunde gelegt. Daten nach Gabe einer Rescuetherapie oder nachdem die Studienmedikation abgebrochen wurde, wurden von der Analyse ausgeschlossen.  
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall;  
mITT: Modifizierte Intention to Treat; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood;  
SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

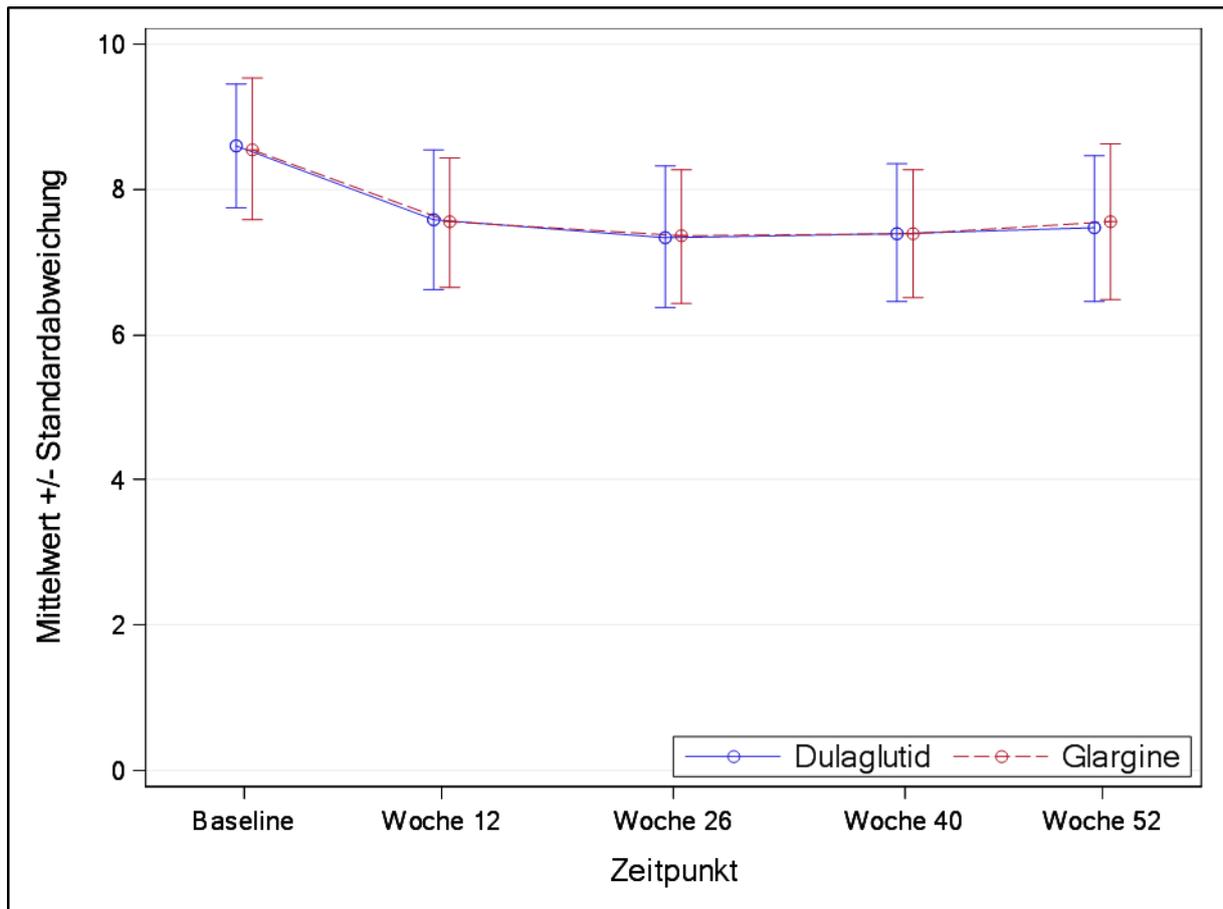


Abbildung 4-2: Zeitverlauf für „HbA<sub>1c</sub>-Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; mITT: Modifizierte Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

In der Studie AWARD-7 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „HbA<sub>1c</sub>-Wert“ zu keinem der Beobachtungszeitpunkte nach Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied in der Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zwischen Dulaglutid und Insulin glargin (MWD zu Woche 26: -0,04 [-0,24;0,16]; p=0,697; MWD zu Woche 52: -0,09 [-0,32;0,15]; p=0,476).

#### 4.3.1.3.1.3 Hypoglykämien - RCT

##### 4.3.1.3.1.3.1 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 4-27: Operationalisierung von „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDX (AWARD-7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypoglykämien, die - gemäß Angabe im entsprechenden Prüfbogen - mit Hypoglykämie-spezifischen Symptomen assoziiert waren und durch einen Plasmaglukosewert &lt;54 mg/dL bzw. ≤70 mg/dL bestätigt wurden und nach der zuvor genannten Operationalisierung nicht als schwer einzustufen waren.</li> <li>Hypoglykämien, die nach Verabreichung einer Rescuetherapie<sup>a</sup> auftraten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.</li> <li>Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</li> </ul>
a: Eine Rescuetherapie erfolgte aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie. 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 4-28: 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-GBDX (AWARD-7)	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 4-29: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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	47 / 190** (24,7)	79 / 194 (40,7)	0,61 [0,45;0,82] <0,001 <sup>a</sup>	0,48 [0,31;0,74] <0,001 <sup>a</sup>	-0,160 [-0,252;-0,067] <0,001 <sup>b</sup>

a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie  
b: Cochran-Mantel-Haenszel-Test für ARR stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie  
\* Für zwei Patienten im Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsarm, die am Tag der Baseline aus der Studie ausschieden, lagen keine Hypoglykämie-Daten nach Baseline vor. Sie wurden analog zum Studienbericht aus der Hypoglykämie-Analyse ausgeschlossen.  
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; mg/dL: Milligramm/Deziliter; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-30: Zeitverlauf für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (&lt;54 mg/dL) Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Visite (Woche)	Behandlung	N	n	E
Visite 4 (Woche 1)	Dulaglutid	187	5	6
	Insulin glargin	190	4	5
Visite 5 (Woche 2)	Dulaglutid	183	2	2
	Insulin glargin	184	7	8
Visite 6 (Woche 3)	Dulaglutid	173	2	2
	Insulin glargin	185	4	4
Visite 7 (Woche 4)	Dulaglutid	181	2	2
	Insulin glargin	190	9	11
Visite 8 (Woche 6)	Dulaglutid	175	3	5
	Insulin glargin	183	11	20
Visite 9 (Woche 8)	Dulaglutid	176	3	5
	Insulin glargin	187	16	19
Visite 10 (Woche 10)	Dulaglutid	169	6	7
	Insulin glargin	179	16	23
Visite 11 (Woche 12)	Dulaglutid	174	7	13
	Insulin glargin	183	23	32
Visite 12 (Woche 14)	Dulaglutid	165	6	7
	Insulin glargin	176	15	25
Visite 13 (Woche 16)	Dulaglutid	169	6	14
	Insulin glargin	182	14	23
Visite 14 (Woche 18)	Dulaglutid	159	5	7
	Insulin glargin	172	16	20
Visite 15 (Woche 20)	Dulaglutid	167	8	9
	Insulin glargin	178	15	24
Visite 16 (Woche 23)	Dulaglutid	158	7	16

Visite (Woche)	Behandlung	N	n	E
	Insulin glargin	171	15	22
Visite 17 (Woche 25)	Dulaglutid	165	7	7
	Insulin glargin	178	14	27
Visite 18 (Woche 26)	Dulaglutid	161	5	7
	Insulin glargin	179	14	16
Visite 19 (Woche 30)	Dulaglutid	160	12	29
	Insulin glargin	174	22	36
Visite 20 (Woche 34)	Dulaglutid	161	12	25
	Insulin glargin	172	17	31
Visite 21 (Woche 40)	Dulaglutid	159	18	34
	Insulin glargin	170	16	32
Visite 22 (Woche 46)	Dulaglutid	157	14	23
	Insulin glargin	167	20	34
Visite 23 (Woche 51)	Dulaglutid	158	12	21
	Insulin glargin	165	15	35
Visite 24 (Woche 52)	Dulaglutid	157	4	4
	Insulin glargin	163	7	12
Gesamt	Dulaglutid	190*	47	245
	Insulin glargin	194	79	459

\* Für zwei Patienten im Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsarm, die am Tag der Baseline aus der Studie ausschieden, lagen keine Hypoglykämie-Daten nach Baseline vor. Sie wurden analog zum Studienbericht aus der Hypoglykämie-Analyse ausgeschlossen

E: Gesamtzahl Ereignisse zum Zeitpunkt der Visite; mg/dL: Milligramm/Deziliter; n: Anzahl Patienten mit Ereignis zum Zeitpunkt der Visite; N: Gesamtzahl Patienten zum Zeitpunkt der Visite; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

In der Studie AWARD-7 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien“ ein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 0,61 [0,45;0,82]; p<0,001) zu Gunsten von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin. Im Zeitverlauf zeigten sich keine auffälligen Häufungen.

Insgesamt traten bei 18 Patienten im Dulaglutid- und bei 36 Patienten im Insulin glargin-Arm nächtliche nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien auf.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte ( $\leq 70$  mg/dL) Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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 ( $\leq 70$ mg/dL) Hypoglykämien	77 / 190* (40,5)	122 / 194 (62,9)	0,65 [0,53;0,79] <0,001 <sup>a</sup>	0,40 [0,27;0,61] <0,001 <sup>a</sup>	-0,223 [-0,321;-0,125] <0,001 <sup>b</sup>

a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie  
b: Cochran-Mantel-Haenszel-Test für ARR stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie  
\* Für zwei Patienten im Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsarm, die am Tag der Baseline aus der Studie ausschieden, lagen keine Hypoglykämie-Daten nach Baseline vor. Sie wurden analog zum Studienbericht aus der Hypoglykämie-Analyse ausgeschlossen  
ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: chronische Nierenerkrankung; KI: Konfidenzintervall;  
mg/dL: Milligramm/Deziliter; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse;  
OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-32: Zeitverlauf für „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte ( $\leq 70$  mg/dL) Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Visite (Woche)	Behandlung	N	n	E
Visite 4 (Woche 1)	Dulaglutid	187	17	24
	Insulin glargin	190	24	43
Visite 5 (Woche 2)	Dulaglutid	183	8	9
	Insulin glargin	184	23	35
Visite 6 (Woche 3)	Dulaglutid	173	8	10
	Insulin glargin	185	23	35
Visite 7 (Woche 4)	Dulaglutid	181	6	9
	Insulin glargin	190	28	47
Visite 8 (Woche 6)	Dulaglutid	175	15	22
	Insulin glargin	183	35	82
Visite 9 (Woche 8)	Dulaglutid	176	16	29
	Insulin glargin	187	44	101
Visite 10 (Woche 10)	Dulaglutid	169	14	39
	Insulin glargin	179	39	93
Visite 11 (Woche 12)	Dulaglutid	174	13	24
	Insulin glargin	183	42	114
Visite 12 (Woche 14)	Dulaglutid	165	15	32
	Insulin glargin	176	40	99
Visite 13 (Woche 16)	Dulaglutid	169	17	37
	Insulin glargin	182	28	75
Visite 14 (Woche 18)	Dulaglutid	159	14	30
	Insulin glargin	172	37	93
Visite 15 (Woche 20)	Dulaglutid	167	17	30
	Insulin glargin	178	46	93
Visite 16 (Woche 23)	Dulaglutid	158	18	39

Visite (Woche)	Behandlung	N	n	E
	Insulin glargin	171	34	85
Visite 17 (Woche 25)	Dulaglutid	165	20	37
	Insulin glargin	178	32	79
Visite 18 (Woche 26)	Dulaglutid	161	14	28
	Insulin glargin	179	35	56
Visite 19 (Woche 30)	Dulaglutid	160	28	78
	Insulin glargin	174	43	146
Visite 20 (Woche 34)	Dulaglutid	161	25	71
	Insulin glargin	172	41	120
Visite 21 (Woche 40)	Dulaglutid	159	32	96
	Insulin glargin	170	50	151
Visite 22 (Woche 46)	Dulaglutid	157	29	87
	Insulin glargin	167	38	143
Visite 23 (Woche 51)	Dulaglutid	158	27	80
	Insulin glargin	165	31	113
Visite 24 (Woche 52)	Dulaglutid	157	15	21
	Insulin glargin	163	23	46
Gesamt	Dulaglutid	190*	77	832
	Insulin glargin	194	122	1849

\* Für zwei Patienten im Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsarm, die am Tag der Baseline aus der Studie ausschieden, lagen keine Hypoglykämie-Daten nach Baseline vor. Sie wurden analog zum Studienbericht aus der Hypoglykämie-Analyse ausgeschlossen.

E: Gesamtzahl Ereignisse zum Zeitpunkt der Visite; mg/dL: Milligramm/Deziliter; n: Anzahl Patienten mit Ereignis zum Zeitpunkt der Visite; N: Gesamtzahl Patienten zum Zeitpunkt der Visite; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

In der Studie AWARD-7 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte ( $\leq 70$  mg/dL) Hypoglykämien“ ein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 0,65 [0,53;0,79];  $p < 0,001$ ) zu Gunsten von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin. Im Zeitverlauf zeigten sich keine auffälligen Häufungen.

Insgesamt traten bei 32 Patienten im Dulaglutid- und bei 73 Patienten im Insulin glargin-Arm nächtliche nicht-schwere symptomatische, bestätigte ( $\leq 70$  mg/dL) Hypoglykämien auf.

**4.3.1.3.1.3.2 Nächtliche 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 „Nächtliche Hypoglykämien“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDX (AWARD-7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jegliche Hypoglykämien (unabhängig von Schweregrad oder Symptomatik), die - gemäß Angabe im entsprechenden Prüfbogen - durch einen Plasmaglukosewert &lt;54 mg/dL bestätigt wurden und während der Nacht auftraten (siehe unten).</li> <li>Nächtliche Hypoglykämien wurden im Zeitraum zwischen Schlafengehen und Aufwachen gezählt.</li> <li>Hypoglykämien, die nach Verabreichung einer Rescuetherapie<sup>a</sup> auftraten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.</li> <li>Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</li> </ul>
a: Eine Rescuetherapie erfolgte aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie. 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 „Nächtliche Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDX (AWARD-7)	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. 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 „Nächtliche 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 „Nächtliche Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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
Nächtliche Hypoglykämien	18 / 190* (9,5)	50 / 194 (25,8)	0,37 [0,22;0,60] <0,001 <sup>a</sup>	0,30 [0,17;0,54] <0,001 <sup>a</sup>	-0,164 [-0,238;-0,089] <0,001 <sup>b</sup>

a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie  
b: Cochran-Mantel-Haenszel-Test für ARR stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie  
\* Für zwei Patienten im Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsarm, die am Tag der Baseline aus der Studie ausschieden, lagen keine Hypoglykämie-Daten nach Baseline vor. Sie wurden analog zum Studienbericht aus der Hypoglykämie-Analyse ausgeschlossen  
ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: chronische Nierenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; mg/dL: Milligramm/Deziliter; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse;  
OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-36: Zeitverlauf für „Nächtliche Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Visite (Woche)	Behandlung	N	n	E
Visite 4 (Woche 1)	Dulaglutid	187	1	1
	Insulin glargin	190	5	5
Visite 5 (Woche 2)	Dulaglutid	183	0	0
	Insulin glargin	184	3	5
Visite 6 (Woche 3)	Dulaglutid	173	0	0
	Insulin glargin	185	1	1
Visite 7 (Woche 4)	Dulaglutid	181	1	1

Visite (Woche)	Behandlung	N	n	E
	Insulin glargin	190	4	4
Visite 8 (Woche 6)	Dulaglutid	175	2	2
	Insulin glargin	183	5	5
Visite 9 (Woche 8)	Dulaglutid	176	0	0
	Insulin glargin	187	5	6
Visite 10 (Woche 10)	Dulaglutid	169	1	1
	Insulin glargin	179	5	5
Visite 11 (Woche 12)	Dulaglutid	174	4	6
	Insulin glargin	183	8	9
Visite 12 (Woche 14)	Dulaglutid	165	1	1
	Insulin glargin	176	4	4
Visite 13 (Woche 16)	Dulaglutid	169	3	3
	Insulin glargin	182	6	6
Visite 14 (Woche 18)	Dulaglutid	159	2	2
	Insulin glargin	172	4	4
Visite 15 (Woche 20)	Dulaglutid	167	1	2
	Insulin glargin	178	4	9
Visite 16 (Woche 23)	Dulaglutid	158	2	2
	Insulin glargin	171	2	5
Visite 17 (Woche 25)	Dulaglutid	165	3	3
	Insulin glargin	178	3	6
Visite 18 (Woche 26)	Dulaglutid	161	0	0
	Insulin glargin	179	6	6
Visite 19 (Woche 30)	Dulaglutid	160	4	5
	Insulin glargin	174	10	12
Visite 20 (Woche 34)	Dulaglutid	161	5	7

Visite (Woche)	Behandlung	N	n	E
	Insulin glargin	172	5	5
Visite 21 (Woche 40)	Dulaglutid	159	5	7
	Insulin glargin	170	8	8
Visite 22 (Woche 46)	Dulaglutid	157	2	3
	Insulin glargin	167	3	4
Visite 23 (Woche 51)	Dulaglutid	158	0	0
	Insulin glargin	165	7	10
Visite 24 (Woche 52)	Dulaglutid	157	2	2
	Insulin glargin	163	0	0
Gesamt	Dulaglutid	190*	18	48
	Insulin glargin	194	50	119

\* Für zwei Patienten im Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsarm, die am Tag der Baseline aus der Studie ausschieden, lagen keine Hypoglykämie-Daten nach Baseline vor. Sie wurden analog zum Studienbericht aus der Hypoglykämie-Analyse ausgeschlossen

E: Gesamtzahl Ereignisse zum Zeitpunkt der Visite; n: Anzahl Patienten mit Ereignis zum Zeitpunkt der Visite;  
N: Gesamtzahl Patienten zum Zeitpunkt der Visite; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

In der Studie AWARD-7 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Nächtliche Hypoglykämien“ ein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 0,37 [0,22;0,60];  $p < 0,001$ ) zu Gunsten von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin. Im Zeitverlauf zeigten sich keine auffälligen Häufungen.

**4.3.1.3.1.3.3 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-GBDX (AWARD-7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglykämien, die - gemäß Angabe im entsprechenden Prüfbogen unter der Sektion „schwere Hypoglykämien“ oder im Einzelfallbericht – <ul style="list-style-type: none"> <li>○ durch eine Injektion mit Glukagon oder intravenöse Glukose behandelt werden mussten oder</li> <li>○ mit einem Todesfall, einer Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung, jeglicher lebensbedrohlichen Situation, einem kardiovaskulären Ereignis oder</li> <li>○ mit schweren neuroglykopenischen Symptomen (veränderter Geisteszustand, Bewusstlosigkeit, Krampf, Koma) assoziiert waren.</li> </ul> </li> <li>• Hypoglykämien, die nach Verabreichung einer Rescuetherapie<sup>a</sup> auftraten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.</li> <li>• Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</li> </ul>
a: Eine Rescuetherapie erfolgte aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie.	

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-GBDX (AWARD-7)	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 (Safety-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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 Hypoglykämie	0 / 190* (0,0)	12 / 194 (6,2)	0,13 <sup>a</sup> [0,04;0,41] <0,001 <sup>b</sup>	0,13 <sup>a</sup> [0,04;0,41] <0,001 <sup>b</sup>	-0,062 [-0,096;-0,028] <0,001 <sup>c</sup>

a: Peto's Odds Ratio  
b: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie  
c: Cochran-Mantel-Haenszel-Test für ARR stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie  
\* Für zwei Patienten im Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsarm, die am Tag der Baseline aus der Studie ausschieden, lagen keine Hypoglykämie-Daten nach Baseline vor. Sie wurden analog zum Studienbericht aus der Hypoglykämie-Analyse ausgeschlossen  
ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: chronische Nierenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;  
RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-40: Zeitverlauf für „Schwere Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Visite (Woche)	Behandlung	N	n	E
Visite 4 (Woche 1)	Dulaglutid	187	0	0
	Insulin glargin	190	1	1
Visite 5 (Woche 2)	Dulaglutid	183	0	0
	Insulin glargin	184	0	0
Visite 6 (Woche 3)	Dulaglutid	173	0	0
	Insulin glargin	185	0	0
Visite 7 (Woche 4)	Dulaglutid	181	0	0
	Insulin glargin	190	0	0
Visite 8 (Woche 6)	Dulaglutid	175	0	0
	Insulin glargin	183	2	2
Visite 9 (Woche 8)	Dulaglutid	176	0	0
	Insulin glargin	187	1	1
Visite 10 (Woche 10)	Dulaglutid	169	0	0
	Insulin glargin	179	1	2
Visite 11 (Woche 12)	Dulaglutid	174	0	0
	Insulin glargin	183	0	0
Visite 12 (Woche 14)	Dulaglutid	165	0	0
	Insulin glargin	176	0	0
Visite 13 (Woche 16)	Dulaglutid	169	0	0
	Insulin glargin	182	0	0
Visite 14 (Woche 18)	Dulaglutid	159	0	0
	Insulin glargin	172	1	1
Visite 15 (Woche 20)	Dulaglutid	167	0	0
	Insulin glargin	178	1	1
Visite 16 (Woche 23)	Dulaglutid	158	0	0

Visite (Woche)	Behandlung	N	n	E
	Insulin glargin	171	1	1
Visite 17 (Woche 25)	Dulaglutid	165	0	0
	Insulin glargin	178	0	0
Visite 18 (Woche 26)	Dulaglutid	161	0	0
	Insulin glargin	179	0	0
Visite 19 (Woche 30)	Dulaglutid	160	0	0
	Insulin glargin	174	0	0
Visite 20 (Woche 34)	Dulaglutid	161	0	0
	Insulin glargin	172	2	2
Visite 21 (Woche 40)	Dulaglutid	159	0	0
	Insulin glargin	170	2	2
Visite 22 (Woche 46)	Dulaglutid	157	0	0
	Insulin glargin	167	2	2
Visite 23 (Woche 51)	Dulaglutid	158	0	0
	Insulin glargin	165	1	1
Visite 24 (Woche 52)	Dulaglutid	157	0	0
	Insulin glargin	163	0	0
Gesamt	Dulaglutid	190*	0	0
	Insulin glargin	194	12	16

\* Für zwei Patienten im Dulaglutid 1,5mg Behandlungsarm, die am Tag der Baseline aus der Studie ausschieden, lagen keine Hypoglykämie-Daten nach Baseline vor. Sie wurden analog zum Studienbericht aus der Hypoglykämie-Analyse ausgeschlossen.

E: Gesamtzahl Ereignisse zum Zeitpunkt der Visite; mg: Milligramm; n: Anzahl Patienten mit Ereignis zum Zeitpunkt der Visite; N: Gesamtzahl Patienten zum Zeitpunkt der Visite; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

In der Studie AWARD-7 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Schwere Hypoglykämien“ ein statistisch signifikanter Unterschied (Peto OR: 0,13 [0,04;0,41];  $p < 0,001$ ) zu Gunsten von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin. Im Zeitverlauf zeigten sich keine auffälligen Häufungen.

Insgesamt traten bei keinem Patienten im Dulaglutid- und bei 2 Patienten im Insulin glargin-Arm nächtliche schwere Hypoglykämien auf.

#### 4.3.1.3.1.4 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 4-41: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDX (AWARD-7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert.</li> <li>Ergänzende Darstellung unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class bzw. Preferred Term in Anhang 4-G.1 bzw. Anhang 4-G.2.</li> <li>Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</li> </ul>
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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „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-GBDX (AWARD-7)	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 4-43: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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	172 / 192 (89,6)	160 / 194 (82,5)	1,09 [1,00;1,18] 0,042 <sup>a</sup>	1,85 [1,02;3,35] 0,042 <sup>a</sup>	0,072 [0,003;0,141] 0,040 <sup>b</sup>

a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie  
b: Cochran-Mantel-Haenszel-Test für ARR stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie  
ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: chronische Nierenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;  
RR: Relatives Risiko

In der Studie AWARD-7 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ ein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 1,09 [1,00;1,18]; p=0,042) zu Ungunsten von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin.

**4.3.1.3.1.5 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 4-44: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDX (AWARD-7)	<p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todesfall</li> <li>• Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung</li> <li>• jegliche lebensbedrohliche Situation</li> <li>• bleibende oder bedeutsame Behinderung / Invalidität</li> <li>• kongenitale Anomalie / Geburtsfehler</li> <li>• Ereignis, das aus jeglichem anderen Grund vom Prüfarzt als bedeutsam eingestuft wurde.</li> </ul> <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 4-45: 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-GBDX (AWARD-7)	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 4-46: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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	41 / 192 (21,4)	56 / 194 (28,9)	0,74 [0,52;1,06] 0,098 <sup>a</sup>	0,67 [0,42;1,07] 0,098 <sup>a</sup>	-0,073 [-0,159;0,013] 0,096 <sup>b</sup>
a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie b: Cochran-Mantel-Haenszel-Test für ARR stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: chronische Nierenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko					

In der Studie AWARD-7 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 0,74 [0,52;1,06]; p=0,098) zwischen Dulaglutid und Insulin glargin.

**4.3.1.3.1.6 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 4-47: Operationalisierung von „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDX (AWARD-7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vollständig abgebrochen haben.</li> <li>• Ergänzende Darstellung von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class bzw. Preferred Term in Anhang 4-G.5.</li> <li>• Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</li> </ul>

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 4-48: 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-GBDX (AWARD-7)	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 4-49: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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	22 / 192 (11,5)	7 / 194 (3,6)	3,32 [1,45;7,62] 0,002 <sup>a</sup>	3,75 [1,53;9,20] 0,002 <sup>a</sup>	0,081 [0,029;0,133] 0,002 <sup>b</sup>

a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie  
b: Cochran-Mantel-Haenszel-Test für ARR stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie  
ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: chronische Nierenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;  
RR: Relatives Risiko

In der Studie AWARD-7 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ ein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 3,32 [1,45;7,62]; p=0,002) zu Ungunsten von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin. Die Therapieabbrüche waren hauptsächlich auf gastrointestinale Ereignisse zurückzuführen (siehe Anhang 4-G.5), die jedoch überwiegend nicht schwerwiegend waren [22]. Die gastrointestinalen Ereignisse unter Dulaglutid sind im Allgemeinen leichten bis mäßigen Schweregrads und treten hauptsächlich während der ersten beiden Behandlungswochen auf [2].

Abbildung 4-3 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“. Dieser kann entnommen werden, dass sich der Unterschied zwischen Dulaglutid und Insulin glargin bezüglich Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse innerhalb der ersten Wochen der Therapie ergab. Im weiteren Verlauf verringerte sich die Rate der Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse (UE) unter Dulaglutid und glich sich der Rate unter Insulin glargin etwa an. Letzteres ist gerade vor dem Hintergrund der chronischen Natur des T2DM von Bedeutung.

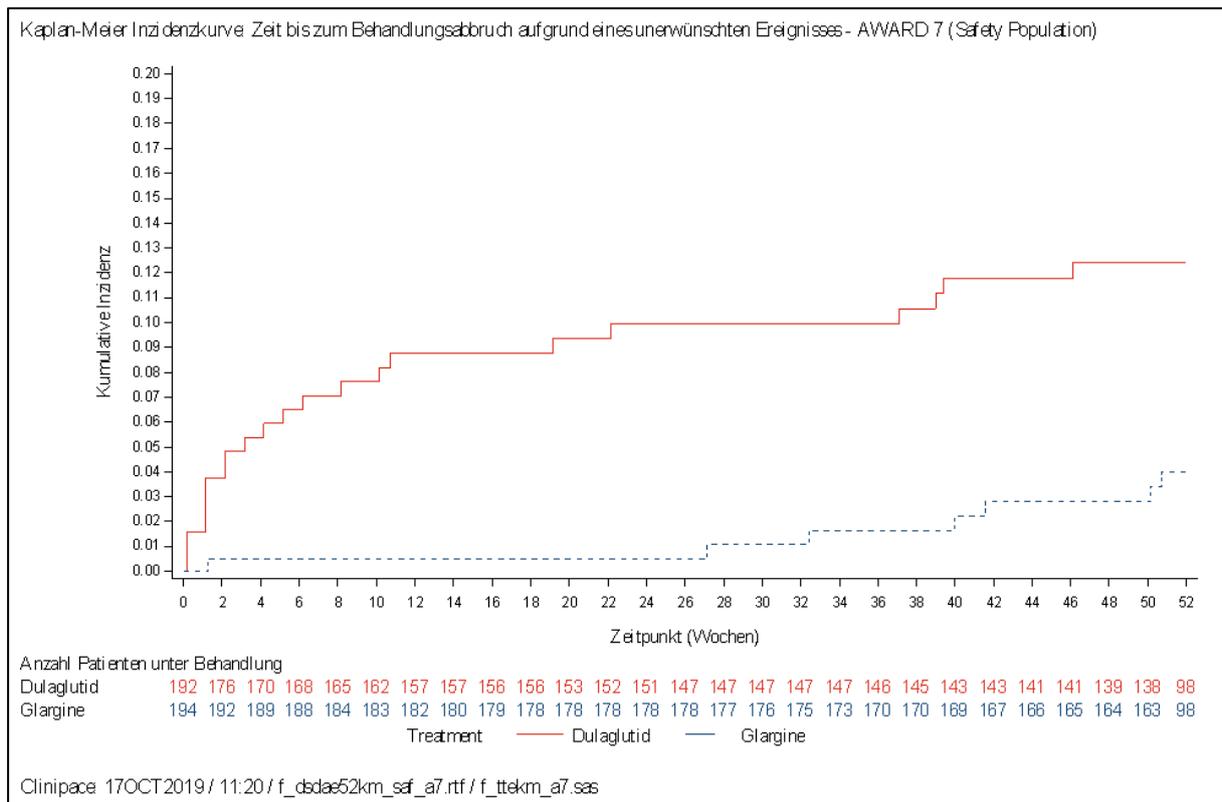


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Safety-Population)

**4.3.1.3.1.7 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 4-50: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDX (AWARD-7)	<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"> <li>• 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)</li> <li>• Serum-Amylase und/oder Lipase <math>\geq 3</math> x oberer Normalwert oder</li> <li>• Nachweis von Veränderungen im Sinne einer Pankreatitis mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT).</li> </ul> <p>Alle Fälle von definitiver oder möglicher akuter Pankreatitis wurden von einem unabhängigen Ärztekomitee mit entsprechender Expertise adjudiziert.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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 kardiologischer Expertise adjudiziert.</li> </ul> <p><u>Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit</u></p> <p>Alle allergischen oder Überempfindlichkeitsreaktionen wurden als unerwünschte Ereignisse bzw. ggf. als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 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><u>Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Es wurde der jeweils entsprechende spezielle Prüfbogen für nierenbezogene unerwünschte Ereignisse ausgefüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Nierenbezogenes Ereignis von Interesse: Anstieg des Serumkreatininspiegels <math>\geq 30\%</math> im Vergleich zu Behandlungsbeginn</u></li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Vom Prüfbogen wurde die Einschätzung des Prüfarztes bezüglich der Ätiologie des nierenbezogenen Ereignisses, wie beispielsweise nephrotoxische Medikamente oder Wirkstoffe (beispielsweise Kontrastmittel), Behandlung mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern, systemische Probleme (wie Volumendepletion, Sepsis, Hypotension, Schock), etc. erfasst. Dialyse und/oder Wiederherstellung der Nierenfunktion wurden als Ereignisse aufgezeichnet. Alle nierenbezogenen Ereignisse von Interesse wurden adjudiziert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD): Chronische Nierenerkrankung Stadium V, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder eGFR &lt;15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></u></li> </ul> <p>Details bezüglich dieses Ereignisses waren ebenso im zugehörigen Prüfbogen festzuhalten, einschließlich folgender potentieller Ereignisse: Beginn der Dialyse, Nierentransplantation (mit oder ohne gleichzeitiger Pankreastransplantation) oder keine Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (d. h. Dialyse oder Nierentransplantation). Sollte der eGFR-Wert im letzteren Fall auf &lt;15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> sinken, war dieser in einem empfohlenen Zeitfenster (5-14 Tage) durch eine Blutentnahme (Zentrallabor) zu bestätigen. Bei Patienten mit Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium ohne einen Anstieg des Serumkreatininspiegels <math>\geq 30\%</math>, wurde nur der Prüfbogen bezüglich unerwünschter Ereignisse ausgefüllt.</p> <p><u>Schilddrüsen-Neoplasien/ Hyperplasien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden regelmäßig Calcitonin-Messungen durchgeführt mit dem Ziel, die Auswirkung von Dulaglutid auf die Funktion der C-Zellen in der Schilddrüse zu untersuchen, die auf die Entwicklung von C-Zell-Hyperplasien und Neoplasmen hinweisen können.</li> <li>• Für die Zählung der Ereignisse dieses Endpunkts wurden die MedDRA High Level Terms „Thyroid neoplasms“ und „Thyroid disorders NEC“ berücksichtigt.</li> </ul> <p>Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p>
	<p>ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; CT: Computertomographie; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mL/min/1,73 m<sup>2</sup>: Milliliter/Minute/1,73 m<sup>2</sup>; MRT: Magnetresonanztomografie; NEC: Neuroendokrines Karzinom; 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 4-51: 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
<b>Akute Pankreatitis</b>						
H9X-MC-GBDX (AWARD-7)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Kardiovaskuläre Ereignisse</b>						
H9X-MC-GBDX (AWARD-7)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit</b>						
H9X-MC-GBDX (AWARD-7)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<b>Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse</b>						
H9X-MC-GBDX (AWARD-7)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>Schilddrüsen-Neoplasien / Hyperplasien</b>						
H9X-MC-GBDX (AWARD-7)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### Akute Pankreatitis

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.

### **Kardiovaskuläre Ereignisse**

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.

### **Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit**

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.

### **Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse**

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings handelt es sich hierbei um Laborparameter (eGFR, Serumkreatinin) bzw. Ereignisse (Nierenersatztherapie), bei denen 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.

### **Schilddrüsen-Neoplasien / Hyperplasien**

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 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 4-52: Ergebnisse für „Akute Pankreatitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Endpunkt Schweregrad	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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	2 / 192 (1,0)	1 / 194 (0,5)	1,98 <sup>a</sup> [0,20;19,10] 0,622 <sup>c</sup>	1,98 <sup>a</sup> [0,20;19,10] 0,622 <sup>c</sup>	0,005 [-0,096;0,106] 0,993 <sup>d</sup>
a: Peto's Odds Ratio c: Fisher's Exakt Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi <sup>2</sup> -Test (Z-test) ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko					

In der Studie AWARD-7 zeigte sich, bei insgesamt geringer Ereignishäufigkeit (2 vs. 1 Patienten mit Ereignissen), bezüglich des Endpunktes „Akute Pankreatitis“ kein statistisch signifikanter Unterschied (Peto OR: 1,98 [0,20;19,10]; p=0,622) zwischen Dulaglutid und Insulin glargin.

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

Endpunkt Schweregrad	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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	10 / 192 (5,2)	13 / 194 (6,7)	0,78 [0,35;1,73] 0,536 <sup>b</sup>	0,77 [0,33;1,79] 0,536 <sup>b</sup>	-0,015 [-0,062;0,032] 0,686 <sup>d</sup>

a: Peto's Odds Ratio  
b: Chi<sup>2</sup>-Test  
c: Fisher's Exakt Test  
d: Stetigkeits-adjustierter Chi<sup>2</sup>-Test (Z-test)

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

In der Studie AWARD-7 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Kardiovaskuläre Ereignisse“ kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 0,78 [0,35;1,73]; p=0,536) zwischen Dulaglutid und Insulin glargin.

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

Endpunkt Schweregrad	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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	5 / 192 (2,6)	11 / 194 (5,7)	0,46 [0,16;1,30] 0,131 <sup>b</sup>	0,44 [0,15;1,31] 0,131 <sup>b</sup>	-0,031 [-0,070;0,009] 0,209 <sup>d</sup>

a: Peto's Odds Ratio  
b: Chi<sup>2</sup>-Test  
c: Fisher's Exakt Test  
d: Stetigkeits-adjustierter Chi<sup>2</sup>-Test (Z-test)

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

In der Studie AWARD-7 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit“ kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 0,46 [0,16;1,30]; p=0,131) zwischen Dulaglutid und Insulin glargin.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse (Nierenbezogenes Ereignis von Interesse: Anstieg des Serumkreatininspiegels  $\geq 30\%$  im Vergleich zu Behandlungsbeginn)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Endpunkt Schweregrad	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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
Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse (Nierenbezogenes Ereignis von Interesse: Anstieg des Serumkreatinin- spiegels $\geq 30\%$ im Vergleich zu Behandlungsbeginn)	79 / 192 (41,1)	91 / 194 (46,9)	0,88 [0,70;1,10] 0,254 <sup>b</sup>	0,79 [0,53;1,18] 0,254 <sup>b</sup>	-0,058 [-0,156;0,041] 0,299 <sup>d</sup>

b: Chi<sup>2</sup>-Test  
d: Stetigkeits-adjustierter Chi<sup>2</sup>-Test (Z-test)  
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko

In der Studie AWARD-7 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse (Nierenbezogenes Ereignis von Interesse: Anstieg des Serumkreatininspiegels  $\geq 30\%$  im Vergleich zu Behandlungsbeginn)“ kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 0,88 [0,70;1,10]; p=0,254) zwischen Dulaglutid und Insulin glargin.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse (Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium [ESRD]: Chronische Nierenerkrankung Stadium V, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder eGFR <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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
Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse (Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium [ESRD]: Chronische Nierenerkrankung Stadium V, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder eGFR <15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )“	20 / 192 (10,4)	27 / 194 (13,9)	0,75 [0,43;1,29] 0,293 <sup>b</sup>	0,72 [0,39;1,33] 0,293 <sup>b</sup>	-0,035 [-0,100;0,030] 0,370 <sup>d</sup>

b: Chi<sup>2</sup>-Test  
d: Stetigkeits-adjustierter Chi<sup>2</sup>-Test (Z-test)  
ARR: Absolute Risikoreduktion; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; KI: Konfidenzintervall; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mL/min/1,73 m<sup>2</sup>: Milliliter/Minute/1,73 m<sup>2</sup>; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

In der Studie AWARD-7 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse (Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium [ESRD]: Chronische Nierenerkrankung Stadium V, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder eGFR <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)“ kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 0,75 [0,43;1,29]; p=0,293) zwischen Dulaglutid und Insulin glargin.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Schilddrüsen-Neoplasien / Hyperplasien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Endpunkt	Dulaglutid	Insulin Glargin	Dulaglutid vs. Insulin Glargin		
	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
Schilddrüsen-Neoplasien / Hyperplasien	0 / 192 (0,0)	0 / 194 (0,0)	n. e.	n. e.	n. e.
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

In der Studie AWARD-7 traten weder im Dulaglutid- noch im Insulin glargin-Arm Schilddrüsen-Neoplasien / Hyperplasien 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 [35].

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-GBDX (AWARD-7)**

Tabelle 4-58: Ergebnisse für p-Werte der Interaktionstests aus der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

Endpunkte / Subgruppenmerkmal	Geschlecht	Alter zu Baseline	Abstammung	Ethnie	Land	OECD-Land	Diabetesdauer zu Baseline	Body Mass Index zu Baseline	Antihyperglykämische Therapie bei Screening	CKD-Kategorie	Makroalbuminurie	Hämoglobin zu Baseline	Verwendung von Erythropoetin zu Baseline	HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline
Gesamtmortalität	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*
HbA <sub>1c</sub> -Wert	0,698 <sup>a</sup> 0,243 <sup>b</sup>	0,301 <sup>a</sup> 0,502 <sup>b</sup>	0,395 <sup>a</sup> 0,264 <sup>b</sup>	0,420 <sup>a</sup> 0,842 <sup>b</sup>	0,492 <sup>a</sup> 0,877 <sup>b</sup>	0,251 <sup>a</sup> 0,393 <sup>b</sup>	0,407 <sup>a</sup> 0,739 <sup>b</sup>	<b>0,032<sup>a</sup></b> 0,396 <sup>b</sup>	0,797 <sup>a</sup> 0,746 <sup>b</sup>	0,641 <sup>a</sup> 0,329 <sup>b</sup>	0,351 <sup>a</sup> 0,653 <sup>b</sup>	0,906 <sup>a</sup> 0,772 <sup>b</sup>	0,765 <sup>a</sup> 0,563 <sup>b</sup>	0,126 <sup>a</sup> 0,295 <sup>b</sup>
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien	0,275	0,679	0,244	0,592	0,959	0,227	0,131	0,383	0,469	0,821	0,725	0,555	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,010</b>
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (≤70 mg/dL) Hypoglykämien	0,789	0,418	0,455	0,762	0,967	0,252	0,170	0,444	0,112	0,876	0,798	0,903	<b>&lt;0,001</b>	0,065
Nächtliche Hypoglykämien	0,956	0,401	0,403	0,915	0,406	0,503	0,254	0,218	0,945	0,560	0,247	0,357	0,973	0,250
Schwere Hypoglykämien	_*	0,998	0,999	_*	_*	_*	0,998	_*	_*	_*	_*	_*	<b>&lt;0,001</b>	_*
Unerwünschte Ereignisse	0,914	0,884	0,195	0,507	0,953	0,806	<b>0,031</b>	0,894	0,329	0,454	0,348	0,235	<b>&lt;0,001</b>	0,722
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,852	0,422	0,350	0,105	0,222	0,660	0,154	0,873	0,748	0,727	0,559	<b>0,045</b>	0,978	<b>0,034</b>
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,512	0,290	0,631	0,165	0,409	0,667	0,196	0,075	0,972	0,368	<b>0,035</b>	0,695	0,978	0,302
Akute Pankreatitis	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*
Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit	0,771	0,580	0,755	0,972	_*	0,298	0,579	_*	0,972	_*	_*	_*	0,981	_*
Kardiovaskuläre Ereignisse	0,998	0,343	0,398	0,496	_*	0,669	0,150	0,484	0,381	0,462	0,584	0,367	0,980	0,332

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

Endpunkte / Subgruppenmerkmal	Geschlecht	Alter zu Baseline	Abstammung	Ethnie	Land	OECD-Land	Diabetesdauer zu Baseline	Body Mass Index zu Baseline	Antihyperglykämische Therapie bei Screening	CKD-Kategorie	Makroalbuminurie	Hämoglobin zu Baseline	Verwendung von Erythropoetin zu Baseline	HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline
Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse (nierenbezogenes Ereignis von Interesse: Anstieg des Serumkreatininspiegels $\geq 30\%$ im Vergleich zu Behandlungsbeginn)	0,208	0,991	0,712	0,580	0,871	0,164	0,297	0,476	0,948	0,192	0,070	0,357	0,926	0,058
Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse (Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium [ESRD]: Chronische Nierenerkrankung Stadium V, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder eGFR $< 15$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,962	0,929	0,681	0,198	0,871	0,822	0,503	0,166	0,974	0,819	0,733	0,087	0,980	0,481
Schilddrüsen-Neoplasien / Hyperplasien	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*

\* Auf die Durchführung von Subgruppenanalysen wurde verzichtet, da weniger als 10 Ereignisse in jeder Subgruppe des Merkmals enthalten waren.

a: Interaktions-p-Wert zum Zeitpunkt 26 Wochen

b: Interaktions-p-Wert zum Zeitpunkt 52 Wochen

CKD: Chronische Nierenerkrankung; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg/dL: Milligramm/Deziliter; mL/min/1,73 m<sup>2</sup>: Milliliter/Minute/1,73 m<sup>2</sup>; OECD: Organisation for Economic Co-Operation and Development

#### 4.3.1.3.2.2 Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einer potentiellen Effektmodifikation aus der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

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

##### 4.3.1.3.2.2.1 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „HbA<sub>1c</sub>-Wert“ aus der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „HbA<sub>1c</sub>-Wert“ (mITT-Population)

<b>Endpunkt: HbA<sub>1c</sub>-Wert</b>					
<b>Subgruppenanalyse: Body Mass Index zu Baseline</b>					
<b>Subgruppe</b>	<b>Behandlungsgruppe</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert (SD)</b>	<b>Mittelwert* der Veränderung (SE)</b>	<b>Mittelwert-Differenz** der Veränderung [95%-KI] p-Wert Hedges' g [95%-KI]</b>
<b>P-Wert Interaktionstest zum Zeitpunkt 26 Wochen: 0,032*</b>					
<b>Zeitpunkt: Woche 26 / Visite 18</b>					
< Median BMI (kg/m <sup>2</sup> ): 32	Dulaglutid	71	7,22 (0,88)	-1,09 (0,21)	-0,22 [-0,53;0,09] 0,159 -0,12 [-0,44;0,20]
	Insulin glargin	80	7,39 (1,06)	-0,87 (0,20)	
≥ Median BMI (kg/m <sup>2</sup> ): 32	Dulaglutid	67	7,48 (1,05)	-1,09 (0,19)	0,17 [-0,10;0,45] 0,215 0,10 [-0,21;0,42]
	Insulin glargin	95	7,33 (0,78)	-1,26 (0,17)	
* p-Wert der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung zum Zeitpunkt 26 Wochen geschätzt aus einem gemeinsamen mixed-effects models for repeated measures					
** Geschätzt aus separaten mixed-effects models for repeated measures pro Subgruppe					
BMI: Body Mass Index; HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; kg/m <sup>2</sup> : Kilogramm/Quadratmeter; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention to Treat; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „HbA<sub>1c</sub>-Wert“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Body Mass Index zu Baseline“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,032 eine potentielle Effektmodifikation zum Zeitpunkt 26 Wochen.

Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „< Median BMI (kg/m<sup>2</sup>): 32“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „≥ Median BMI (kg/m<sup>2</sup>): 32“ war nicht konsistent zu demjenigen aller Patienten, allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Zudem war der Interaktionstest zum Zeitpunkt 52 Wochen nicht statistisch signifikant (p=0,396).

Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.2 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien“ aus der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien“ (Subgruppenmerkmal: Verwendung von Erythropoetin zu Baseline) (Safety-Population)

	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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: Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien Subgruppenanalyse: Verwendung von Erythropoetin zu Baseline					
Interaktions-p-Wert: <0,001 <sup>e</sup>					
Ja	2 / 5 (40,0)	5 / 5 (100)	0,08 <sup>a</sup> [0,01;0,99] 0,167 <sup>c</sup>	0,08 <sup>a</sup> [0,01;0,99] 0,167 <sup>c</sup>	-0,600 [-0,950;0,112] 0,168 <sup>d</sup>
Nein	45 / 185 (24,3)	74 / 189 (39,2)	0,62 [0,46;0,85] 0,002 <sup>b</sup>	0,50 [0,32;0,78] 0,002 <sup>b</sup>	-0,148 [-0,241;-0,055] 0,003 <sup>d</sup>
a: Peto's Odds Ratio b: Chi <sup>2</sup> -Test c: Fisher's Exakt Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi <sup>2</sup> -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; KI: Konfidenzintervall; mg/dL: Milligramm/Deziliter; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Verwendung von Erythropoetin zu Baseline“ mit einem Interaktions-p-Wert von <0,001 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung der Effektschätzer der Subgruppen „Ja“ und „Nein“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Zudem erhielten lediglich 10 Patienten<sup>24</sup> Erythropoetin zu Baseline, sodass die geringen Ereigniszahlen keine belastbaren Aussagen erlauben. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

---

<sup>24</sup> Für zwei Patienten im Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsarm (jeweils ein Patient pro Subgruppe „ja“ und „nein“), die am Tag der Baseline aus der Studie ausschieden, lagen keine Hypoglykämie-Daten nach Baseline vor. Sie wurden analog zum Studienbericht aus der Hypoglykämie-Analyse ausgeschlossen.

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien“ (Subgruppenmerkmal: HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline) (Safety-Population)

	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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: Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien Subgruppenanalyse: HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline					
Interaktions-p-Wert: 0,010 <sup>e</sup>					
< Median HbA <sub>1c</sub> (%): 8,45	30 / 87 (34,5)	41 / 105 (39,0)	0,88 [0,61;1,29] 0,514 <sup>b</sup>	0,82 [0,46;1,48] 0,514 <sup>b</sup>	-0,046 [-0,182;0,091] 0,616 <sup>d</sup>
≥ Median HbA <sub>1c</sub> (%): 8,45	17 / 103 (16,5)	38 / 89 (42,7)	0,39 [0,24;0,64] <0,001 <sup>b</sup>	0,27 [0,14;0,52] <0,001 <sup>b</sup>	-0,262 [-0,387;-0,137] <0,001 <sup>d</sup>
b: Chi <sup>2</sup> -Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi <sup>2</sup> -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; HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; mg/dL: Milligramm/Deziliter; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (< 54 mg/dL) Hypoglykämien“ ergab sich bezüglich des Merkmals „HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,010 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung der Effektschätzer der Subgruppen „< Median HbA<sub>1c</sub> (%): 8,45“ und „≥ Median HbA<sub>1c</sub> (%): 8,45“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.2.3 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte ( $\leq 70$ mg/dL) Hypoglykämien“ aus der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte ( $\leq 70$  mg/dL) Hypoglykämien“ (Safety-Population)

	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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: Nicht-schwere symptomatische, bestätigte ( $\leq 70$ mg/dL) Hypoglykämien Subgruppenanalyse: Verwendung von Erythropoetin zu Baseline					
Interaktions-p-Wert: $<0,001^e$					
Ja	3 / 5 (60,0)	5 / 5 (100)	0,11 <sup>a</sup> [0,01;1,99] 0,444 <sup>c</sup>	0,11 <sup>a</sup> [0,01;1,99] 0,444 <sup>c</sup>	-0,400 [-0,867;0,305] 0,429 <sup>d</sup>
Nein	74 / 185 (40,0)	117 / 189 (61,9)	0,65 [0,52;0,80] $<0,001^b$	0,41 [0,27;0,62] $<0,001^b$	-0,219 [-0,318;-0,120] $<0,001^d$
a: Peto's Odds Ratio b: Chi <sup>2</sup> -Test c: Fisher's Exakt Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi <sup>2</sup> -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; KI: Konfidenzintervall; mg/dL: Milligramm/Deziliter; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Nicht-schwere symptomatische, bestätigte ( $\leq 70$  mg/dL) Hypoglykämien“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Verwendung von Erythropoetin zu Baseline“ mit einem Interaktions-p-Wert von  $<0,001$  eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung der Effektschätzer der Subgruppen „Ja“ und „Nein“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Zudem erhielten lediglich 10 Patienten<sup>25</sup> Erythropoetin zu Baseline, sodass die geringen Ereigniszahlen keine belastbaren Aussagen

<sup>25</sup> Für zwei Patienten im Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsarm (jeweils ein Patient pro Subgruppe „ja“ und „nein“), die am Tag der Baseline aus der Studie ausschieden, lagen keine Hypoglykämie-Daten nach Baseline vor. Sie wurden analog zum Studienbericht aus der Hypoglykämie-Analyse ausgeschlossen.

erlauben. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.2.4 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schwere Hypoglykämien“ aus der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schwere Hypoglykämien“ (Safety-Population)

	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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: Schwere Hypoglykämien Subgruppenanalyse: Verwendung von Erythropoetin zu Baseline					
Interaktions-p-Wert: <0,001 <sup>e</sup>					
Ja	0 / 5 (0,0)	2 / 5 (40,0)	0,11 <sup>a</sup> [0,01;1,99] 0,444 <sup>c</sup>	0,11 <sup>a</sup> [0,01;1,99] 0,444 <sup>c</sup>	-0,400 [-0,867;0,305] 0,429 <sup>d</sup>
Nein	0 / 185 (0,0)	10 / 189 (5,3)	0,13 <sup>a</sup> [0,04;0,46] 0,002 <sup>c</sup>	0,13 <sup>a</sup> [0,04;0,46] 0,002 <sup>c</sup>	-0,053 [-0,154;0,050] 0,004 <sup>d</sup>
a: Peto's Odds Ratio c: Fisher's Exakt Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi <sup>2</sup> -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; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Schwere Hypoglykämien“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Verwendung von Erythropoetin zu Baseline“ mit einem Interaktions-p-Wert von <0,001 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung der Effektschätzer der Subgruppen „Ja“ und „Nein“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Zudem erhielten lediglich 10 Patienten<sup>26</sup> Erythropoetin zu Baseline, sodass die geringen Ereigniszahlen keine belastbaren Aussagen erlauben. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

---

<sup>26</sup> Für zwei Patienten im Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsarm (jeweils ein Patient pro Subgruppe „ja“ und „nein“), die am Tag der Baseline aus der Studie ausschieden, lagen keine Hypoglykämie-Daten nach Baseline vor. Sie wurden analog zum Studienbericht aus der Hypoglykämie-Analyse ausgeschlossen.

#### 4.3.1.3.2.2.5 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (Subgruppenmerkmal: Diabetesdauer zu Baseline) (Safety-Population)

	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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: Diabetesdauer zu Baseline					
Interaktions-p-Wert: 0,031 <sup>e</sup>					
< Median Dauer (Jahre): 17	89 / 99 (89,9)	63 / 85 (74,1)	1,21 [1,05;1,40] 0,005 <sup>b</sup>	3,11 [1,38;7,02] 0,005 <sup>b</sup>	0,158 [0,047;0,268] 0,009 <sup>d</sup>
≥ Median Dauer (Jahre): 17	83 / 93 (89,2)	97 / 109 (89,0)	1,00 [0,91;1,10] 0,953 <sup>b</sup>	1,03 [0,42;2,50] 0,953 <sup>b</sup>	0,003 [-0,084;0,089] 1,000 <sup>d</sup>
b: Chi <sup>2</sup> -Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi <sup>2</sup> -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; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Diabetesdauer zu Baseline“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,031 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung der Effektschätzer der Subgruppen „< Median Dauer (Jahre): 17“ und „≥ Median Dauer (Jahre): 17“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (Subgruppenmerkmal: Verwendung von Erythropoetin zu Baseline) (Safety-Population)

	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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: Verwendung von Erythropoetin zu Baseline					
Interaktions-p-Wert: <0,001 <sup>e</sup>					
Ja	6 / 6 (100)	5 / 5 (100)	n. e.	n. e.	n. e.
Nein	166 / 186 (89,2)	155 / 189 (82,0)	1,09 [1,00;1,18] 0,046 <sup>b</sup>	1,82 [1,01;3,30] 0,046 <sup>b</sup>	0,072 [0,002;0,143] 0,065 <sup>d</sup>
b: Chi <sup>2</sup> -Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi <sup>2</sup> -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; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

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

Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „Nein“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, der Effektschätzer der „Subgruppe „Ja“ war nicht berechenbar. Zudem erhielten lediglich 11 Patienten Erythropoetin zu Baseline, sodass die geringen Ereigniszahlen keine belastbaren Aussagen erlauben. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.2.6 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (Subgruppenmerkmal: Hämoglobin zu Baseline) (Safety-Population)

	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Subgruppenanalyse: Hämoglobin zu Baseline					
Interaktions-p-Wert: 0,045 <sup>e</sup>					
< Median Hämoglobin (g/dL): 12,3	26 / 87 (29,9)	28 / 97 (28,9)	1,04 [0,66;1,62] 0,880 <sup>b</sup>	1,05 [0,56;1,98] 0,880 <sup>b</sup>	0,010 [-0,122;0,142] 1,000 <sup>d</sup>
≥ Median Hämoglobin (g/dL): 12,3	15 / 105 (14,3)	28 / 97 (28,9)	0,49 [0,28;0,87] 0,011 <sup>b</sup>	0,41 [0,20;0,83] 0,011 <sup>b</sup>	-0,146 [-0,258;-0,034] 0,018 <sup>d</sup>
b: Chi <sup>2</sup> -Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi <sup>2</sup> -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; g/dL: Gramm/Deziliter; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Hämoglobin zu Baseline“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,045 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „≥ Median Hämoglobin (g/dL): 12,3“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „< Median Hämoglobin (g/dL): 12,3“ war nicht konsistent zu demjenigen aller Patienten, allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (Subgruppenmerkmal: HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline) (Safety-Population)

	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Subgruppenanalyse: HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline					
Interaktions-p-Wert: 0,034 <sup>e</sup>					
< Median HbA <sub>1c</sub> (%): 8,45	22 / 88 (25,0)	24 / 105 (22,9)	1,09 [0,66;1,81] 0,728 <sup>b</sup>	1,13 [0,58;2,18] 0,728 <sup>b</sup>	0,021 [-0,100;0,142] 0,858 <sup>d</sup>
≥ Median HbA <sub>1c</sub> (%): 8,45	19 / 104 (18,3)	32 / 89 (36,0)	0,51 [0,31;0,83] 0,005 <sup>b</sup>	0,40 [0,21;0,77] 0,005 <sup>b</sup>	-0,177 [-0,301;-0,053] 0,009 <sup>d</sup>
b: Chi <sup>2</sup> -Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi <sup>2</sup> -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; HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ ergab sich bezüglich des Merkmals „HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,034 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „≥ Median HbA<sub>1c</sub> (%): 8,45“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „< Median HbA<sub>1c</sub> (%): 8,45“ war nicht konsistent zu demjenigen aller Patienten, allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.2.7 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Safety-Population)

	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse Subgruppenanalyse: Makroalbuminurie					
Interaktions-p-Wert: 0,035 <sup>e</sup>					
Ja	7 / 84 (8,3)	6 / 90 (6,7)	1,25 [0,44;3,57] 0,676 <sup>b</sup>	1,27 [0,41;3,95] 0,676 <sup>b</sup>	0,017 [-0,062;0,095] 0,897 <sup>d</sup>
Nein	15 / 108 (13,9)	1 / 104 (1,0)	6,32 <sup>a</sup> [2,29;17,48] <0,001 <sup>b</sup>	6,32 <sup>a</sup> [2,29;17,48] <0,001 <sup>b</sup>	0,129 [0,061;0,197] <0,001 <sup>d</sup>
a: Peto's Odds Ratio b: Chi2-Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi2-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; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Makroalbuminurie“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,035 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung der Effektschätzer der Subgruppen „Ja“ und „Nein“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. 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 4-69 werden die Ergebnisse der Studie AWARD-7 für Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid 1,5 mg [N=192] vs. Insulin glargin [N=194] in Safety Population, jeweils in Kombination mit Insulin lispro)
<b>Mortalität</b>	
Gesamt mortalität	RR: 0,50 [0,12;2,04]; p=0,324 (3 vs. 6 Patienten mit Ereignissen)
<b>Morbidität</b>	
HbA <sub>1c</sub> -Wert (Dulaglutid 1,5 mg [N=183] vs. Insulin glargin [N=186] in mITT-Population)	MWD zu Woche 26: -0,04 [-0,24;0,16]; p=0,697 MWD zu Woche 52: -0,09 [-0,32;0,15]; p=0,476
<b>Nebenwirkungen</b>	
Hypoglykämien	
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien	
<b>Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (&lt;54 mg/dL) Hypoglykämien</b>	<b>RR: 0,61 [0,45;0,82]; p&lt;0,001</b> (47 vs. 79 Patienten mit Ereignissen)
<b>Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (≤70 mg/dL) Hypoglykämien</b>	<b>RR: 0,65 [0,53;0,79]; p&lt;0,001</b> (77 vs. 122 Patienten mit Ereignissen)
<b>Nächtliche Hypoglykämien</b>	<b>RR: 0,37 [0,22;0,60]; p&lt;0,001</b> (18 vs. 50 Patienten mit Ereignissen)
<b>Schwere Hypoglykämien</b>	<b>Peto OR: 0,13 [0,04;0,41]; p&lt;0,001</b> (0 vs. 12 Patienten mit Ereignissen)

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid 1,5 mg [N=192] vs. Insulin glargin [N=194] in Safety Population, jeweils in Kombination mit Insulin lispro)
<b>Unerwünschte Ereignisse*</b>	<b>RR: 1,09 [1,00;1,18]; p=0,042</b> (172 vs. 160 Patienten mit Ereignissen)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,74 [0,52;1,06]; p=0,098 (41 vs. 56 Patienten mit Ereignissen)
<b>Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**</b>	<b>RR: 3,32 [1,45;7,62]; p=0,002</b> (22 vs. 7 Patienten mit Ereignissen)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
Akute Pankreatitis	Peto OR: 1,98 [0,20;19,10]; p=0,622 (2 vs. 1 Patienten mit Ereignissen)
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 0,78 [0,35;1,73]; p=0,536 (10 vs. 13 Patienten mit Ereignissen)
Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit	RR: 0,46 [0,16;1,30]; p=0,131 (5 vs. 11 Patienten mit Ereignissen)
Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse	
Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse (Nierenbezogenes Ereignis von Interesse: Anstieg des Serumkreatininspiegels $\geq 30\%$ im Vergleich zu Behandlungsbeginn)	RR: 0,88 [0,70;1,10]; p=0,254 (79 vs. 91 Patienten mit Ereignissen)
Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse (Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium [ESRD]: Chronische Nierenerkrankung Stadium V, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder eGFR $< 15$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	RR: 0,75 [0,43;1,29]; p=0,293 (20 vs. 27 Patienten mit Ereignissen)
Schilddrüsen-Neoplasien / Hyperplasien	0 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>** Die Therapieabbrüche waren hauptsächlich auf gastrointestinale Ereignisse zurückzuführen. Zu diesbezüglichen Auflistungen nach System Organ Class und Preferred Term siehe Anhang 4-G.</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; mg/dL: Milligramm/Deziliter; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mITT: Modifizierte Intention to Treat; mL/min/1,73 m<sup>2</sup>: Milliliter/Minute/1,73 m<sup>2</sup>; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse ; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</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 4-70: 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 4-71: 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 4-72: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-74: 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 4.3.1.3.1.1.**

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.

##### 4.3.2.2.2 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 4-75: 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 4-76: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-77: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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.

#### 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

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 4-78: 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.

##### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.**

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-7 (zur Beschreibung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) zum Nachweis des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen. Die Methodik der Studie entspricht den internationalen Standards der Good Clinical Practice.

Gemäß Verfahrensordnung des G-BA [11] 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 (vorbehaltlich des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“, in dem auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sein können, siehe Abschnitt 4.2.5.2.2)

Die Studie AWARD-7 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.*

#### **4.4.2.1 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurde anhand der für das vorliegende Anwendungsgebiet durchgeführten Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2) geprüft. Diesbezüglich kommen die Subgruppenmerkmale

- Abstammung (weiß vs. nicht-weiß),
- Ethnie ([Hispanisch oder Lateinamerikanisch] vs. [Weder hispanisch noch lateinamerikanisch]),
- Land (USA vs. Brasilien + Mexiko vs. Europa [Ungarn, Polen, Rumänien, Spanien, Ukraine] + Südafrika) und
- OECD-Land (OECD-Land vs. kein OECD-Land)

in Betracht. Diese Subgruppenanalysen berücksichtigen sowohl versorgungsbezogene bzw. politische (OECD-Land) als auch ethnische und regionale Aspekte (Abstammung, Ethnie, Land). Bezüglich des post-hoc definierten Subgruppenmerkmals „OECD-Land“ wurde auf das Vorgehen des IQWiG in [23] und in [24] abgestellt.

Es ergaben sich bezüglich der oben genannten Subgruppenanalysen keinerlei fazitrelevante Effektmodifikationen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Somit liegen keine Hinweise vor, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar wären.

#### 4.4.2.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

##### 4.4.2.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In Tabelle 4-79 werden die Ergebnisse der Studie AWARD-7 sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid 1,5 mg [N=192] vs. Insulin glargin [N=194] in Safety Population, jeweils in Kombination mit Insulin lispro)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
<b>Mortalität</b>			
Gesamtmortalität	RR: 0,50 [0,12;2,04]; p=0,324 (3 vs. 6 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
<b>Morbidität</b>			
HbA <sub>1c</sub> -Wert (Dulaglutid 1,5 mg [N=183] vs. Insulin glargin [N=186] in mITT-Population)	MWD zu Woche 26: -0,04 [-0,24;0,16]; p=0,697; MWD zu Woche 52: -0,09 [-0,32;0,15]; p=0,476	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
<b>Nebenwirkungen</b>			
Hypoglykämien			
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien			
<b>Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (&lt;54 mg/dL) Hypoglykämien</b>	<b>RR: 0,61 [0,45;0,82]; p&lt;0,001 (47 vs. 79 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>beträchtlicher Zusatznutzen</b>	<b>Hinweis</b>
<b>Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (≤70 mg/dL) Hypoglykämien</b>	<b>RR: 0,65 [0,53;0,79]; p&lt;0,001 (77 vs. 122 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>beträchtlicher Zusatznutzen</b>	<b>Hinweis</b>

<b>Endpunkt</b>	<b>Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid 1,5 mg [N=192] vs. Insulin glargin [N=194] in Safety Population, jeweils in Kombination mit Insulin lispro)</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Wahrscheinlichkeit</b>
<b>Nächtliche Hypoglykämien</b>	<b>RR: 0,37 [0,22;0,60]; p&lt;0,001 (18 vs. 50 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>beträchtlicher Zusatznutzen</b>	<b>Hinweis</b>
<b>Schwere Hypoglykämien</b>	<b>Peto OR: 0,13 [0,04;0,41]; p&lt;0,001 (0 vs. 12 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>erheblicher Zusatznutzen</b>	<b>Hinweis</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse**</b>	<b>RR: 1,09 [1,00;1,18]; p=0,042 (172 vs. 160 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>-**</b>	<b>-**</b>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,74 [0,52;1,06]; p=0,098 (41 vs. 56 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
<b>Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse***</b>	<b>RR: 3,32 [1,45;7,62]; p=0,002 (22 vs. 7 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>Geringerer Nutzen****</b>	<b>Hinweis</b>
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Akute Pankreatitis	Peto OR: 1,98 [0,20;19,10]; p=0,622 (2 vs. 1 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 0,78 [0,35;1,73]; p=0,536 (10 vs. 13 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit	RR: 0,46 [0,16;1,30]; p=0,131 (5 vs. 11 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid 1,5 mg [N=192] vs. Insulin glargin [N=194] in Safety Population, jeweils in Kombination mit Insulin lispro)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse			
Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse (Nierenbezogenes Ereignis von Interesse: Anstieg des Serumkreatininspiegels $\geq 30\%$ im Vergleich zu Behandlungsbeginn)	RR: 0,88 [0,70;1,10]; p=0,254 (79 vs. 91 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse (Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium [ESRD]: Chronische Nierenerkrankung Stadium V, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder eGFR $< 15$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	RR: 0,75 [0,43;1,29]; p=0,293 (20 vs. 27 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
Schilddrüsen-Neoplasien / Hyperplasien	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	-*
<p>* Nicht zutreffend, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Insulin glargin 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>*** Die Therapieabbrüche waren hauptsächlich auf gastrointestinale Ereignisse zurückzuführen. Zu diesbezüglichen Auflistungen nach System Organ Class und Preferred Term siehe Anhang 4-G.</p> <p>**** Siehe Abschnitt 4.4.2.2.3.</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg/dL: Milligramm/Deziliter; mITT: Modifizierte Intention to Treat; mL/min/1,73 m<sup>2</sup>: Milliliter/Minute/1,73 m<sup>2</sup>; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>			

In der Gesamtsicht zeigten sich in der Studie AWARD-7 für Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung die folgenden statistisch signifikanten Unterschiede<sup>27</sup> zwischen Dulaglutid und Insulin glargin:

<sup>27</sup> 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.

- Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien
  - Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien: RR: 0,61 [0,45;0,82]; p<0,001
  - Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (≤70 mg/dL) Hypoglykämien: RR: 0,65 [0,53;0,79]; p<0,001
- Nächtliche Hypoglykämien: RR: 0,37 [0,22;0,60]; p<0,001
- Schwere Hypoglykämien: Peto OR: 0,13 [0,04;0,41]; p<0,001
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse: RR: 3,32 [1,45;7,62]; p=0,002

#### **4.4.2.2 Reduktion des Risikos für nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien, nächtliche Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien**

Entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ sollte bei Patienten mit T2DM zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA<sub>1c</sub>-Korridor von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele angestrebt werden [7]. Eine Herausforderung der T2DM-Therapie besteht jedoch in der Vermeidung von Hypoglykämien bei adäquat niedriger Blutzuckereinstellung. Insulin und auch insulinotrope Medikamente wie Sulfonylharnstoffe und Glinide bergen aufgrund ihres Wirkmechanismus ein hohes intrinsisches Risiko für Hypoglykämien [7]. Die Therapie mit Insulin wird bei niereninsuffizienten Patienten häufig eingesetzt, hierunter kommt es aber im Vergleich zu nierengesunden Personen auch zu einem erhöhten Hypoglykämierisiko, das auch bei einer Sulfonylharnstofftherapie bei einer bestehenden Niereninsuffizienz erhöht ist [36]. So war die Rate schwerer Hypoglykämien bei 29.485 mit Sulfonylharnstoffen behandelten Patienten der DPV-Wiss-Datenbank umso höher, je niedriger der eGFR-Wert war (≤30 mL/min: 7,7; 30-60 mL/min: 4,8; >60 mL/min: 3,9) [8].

Insbesondere mit den klassischen, insulinotropen Antidiabetika, die für die frühe Nutzenbewertung als zVT festgelegt wurden, kann das Ziel einer ausreichenden, dauerhaften Senkung der HbA<sub>1c</sub>-Werte oft nicht bei einer gleichzeitig nur geringen Rate hypoglykämischer und gewichtssteigernder unerwünschter Effekte erreicht werden.

Auf der Basis dieser Problematik ergibt sich ein ausgeprägter Bedarf für Therapieoptionen, die eine nachhaltige, adäquate glykämische Kontrolle ohne bzw. mit möglichst geringer Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien ermöglichen.

Da Dulaglutid abhängig vom Blutzuckerspiegel wirkt, und damit kein intrinsisches Hypoglykämierisiko aufweist, ist das Risiko für Hypoglykämien durch Dulaglutid gering.

**In der Studie AWARD-7 konnte eine Behandlung mit Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro für Patienten mit T2DM und moderater**

oder schwerer chronischer Nierenerkrankung, das Risiko für nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (RR: 0,61 [0,45;0,82];  $p < 0,001$  mit bestätigendem Plasmaglukosewert  $< 54$  mg/dL bzw. RR: 0,65 [0,53;0,79];  $p < 0,001$  mit bestätigendem Plasmaglukosewert  $\leq 70$  mg/dL) und nächtliche Hypoglykämien (RR: 0,37 [0,22;0,60];  $p < 0,001$ ) statistisch signifikant reduzieren. Gemäß AMNutzenV [10] stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Es ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro für Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung.

Weiterhin wurde das Risiko für schwere Hypoglykämien unter Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro, statistisch signifikant bei Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung (Peto OR: 0,13 [0,04;0,41];  $p < 0,001$ ) reduziert. Gemäß AMNutzenV [10] stellt dies eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen dar. Es ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro für Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung.

#### 4.4.2.2.3 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

In der Studie AWARD-7 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ ein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 3,32 [1,45;7,62];  $p = 0,002$ ) zu Ungunsten von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin.

Die Therapieabbrüche sind hauptsächlich auf gastrointestinale Ereignisse zurückzuführen (siehe Anhang 4-G.5), die jedoch überwiegend nicht schwerwiegend waren [22]. Die gastrointestinalen Ereignisse unter Dulaglutid sind im Allgemeinen leichten bis mäßigen Schweregrads und treten hauptsächlich während der ersten beiden Behandlungswochen auf [2].

Dem zeitlichen Verlauf dieser Therapieabbrüche kann entnommen werden, dass sich der Unterschied zwischen Dulaglutid und Insulin glargin bezüglich Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse innerhalb der ersten Wochen der Therapie ergab. Im weiteren Verlauf verringerte sich die Rate der Therapieabbrüche aufgrund UE unter Dulaglutid und glich sich der Rate unter Insulin glargin etwa an (Abbildung 4-3). Letzteres ist gerade vor dem Hintergrund der chronischen Natur des T2DM von Bedeutung.

In Anlehnung an die vorangegangene Bewertung des Sicherheits-/Verträglichkeitsprofils von Dulaglutid durch den G-BA [3] und die umfassende, mehrjährige Erfahrung aus der regelmäßigen Anwendung stellt dieser negative Effekt (Therapieabbrüche aufgrund UE, hauptsächlich aufgrund vorübergehender gastrointestinaler Ereignisse) die Vorteile bezüglich einer bedeutsamen Vermeidung von nicht-schweren Hypoglykämien bzw. weitgehenden Vermeidung schwerer Hypoglykämien nicht infrage.

#### 4.4.2.2.4 Fazit zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau aller statistisch signifikanten Unterschiede in der Studie AWARD-7 zeigten sich zum Teil erhebliche Vorteile bezüglich einer Reduktion des Risikos nicht-schwerer, symptomatischer bestätigter Hypoglykämien, nächtlicher und schwerer Hypoglykämien für Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro. Ebenso zeigte sich in der Studie AWARD-7 ein Nachteil für Dulaglutid gegenüber Insulin glargin bezüglich Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse. Die erheblichen (bezüglich schwerer Hypoglykämien) / beträchtlichen (bezüglich nicht-schwerer symptomatischer, bestätigter Hypoglykämien und nächtlicher Hypoglykämien) Vorteile einer Therapie von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin werden durch die Therapieabbrüche nicht infrage gestellt.

**Basierend auf den Ergebnissen der Studie AWARD-7 ergibt sich somit für Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro.**

Wie oben beschrieben, wurde mit den Ergebnissen der Studie AWARD-7 ein Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet „Kombination mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) bei erwachsenen Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren“ nachgewiesen. Dieser Zusatznutzen gilt für Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung. Bei dieser Patientenpopulation ist der Einsatz von Metformin und Sulfonylharnstoffen zum Teil kontraindiziert [4-6], sodass häufig eine Therapie mit Insulin angezeigt ist, die ein hohes intrinsisches Hypoglykämierisiko birgt [7]. Entsprechend wird bei Diabetespatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion von einem erhöhten Hypoglykämierisiko ausgegangen [8].

Der Nachweis des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde ebenso bereits durch die Studie AWARD-4 (siehe vorangegangene Nutzenbewertung aus dem Jahr 2015) für Patienten mit T2DM, die mit Dulaglutid in Kombination mit Insulin behandelt werden, erbracht. Basierend auf den Ergebnissen der Studie AWARD-4 hat der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT beschlossen.

In der Studie AWARD-4 waren Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung Stadium  $\geq 4$  von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 3 konnten entsprechend in die Studie eingeschlossen werden. Die Populationen der Studien AWARD-4 und AWARD-7 überschneiden sich somit lediglich bezüglich des Stadiums 3 einer chronischen Nierenerkrankung.

Der Anteil Patienten in der Studie AWARD-4 mit einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 3 betrug lediglich ca. 5% und kann damit als vernachlässigbar gering angesehen werden. Daher behandeln die Studien AWARD-4 und AWARD-7 zwei weitgehend disjunkte

Patientenpopulationen und die Ergebnisse dieser beiden Studien sind für die jeweilige Patientenpopulation unabhängig voneinander zu betrachten. Das Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung basierend auf der Studie AWARD-7 hat keinen fazitrelevanten Einfluss auf das Bewertungsergebnis der Studie AWARD-4. Für Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung (Stadien 3 und 4) konnte aus den Ergebnissen der Studie AWARD-7 ein weiterer Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

Der im Anwendungsgebiet E dargestellten REWIND-Studie (Erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko) können unter anderem für die im Anwendungsgebiet D betrachtete Patientenpopulation relevante Ergebnisse entnommen werden, da auch Patienten mit Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) 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 D 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 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten im Anwendungsgebiet D mit moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung <sup>a</sup>	beträchtlicher Zusatznutzen (Hinweis)
Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko <sup>b</sup> im Anwendungsgebiet D	beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg) <sup>b</sup>
a: Gemäß Studie AWARD-7 definiert als angenommene diabetische Nierenerkrankung mit oder ohne hypertensiver Nephrosklerose diagnostiziert als moderate oder schwere chronische Nierenerkrankung (entsprechend Stadien 3 und 4). Diese Stadien werden gemeinsam definiert über eine eGFR von <60 bis $\geq 15$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> . b: siehe Modul 4E eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; mL/min/1,73 m <sup>2</sup> : Milliliter/Minute/1,73 m <sup>2</sup>	

## **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 2005<sup>28</sup>, Molenberghs 2010<sup>29</sup>). 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 2006<sup>30</sup>) 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 2006<sup>31</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

*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.

---

<sup>28</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>29</sup> 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.

<sup>30</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>31</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

#### 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-GBDX (AWARD-7)

- Studienbericht [22,30]
- Publikation [31-32]
- Studienregistereinträge [25-29]

#### 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](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. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity® (Stand: Oktober 2019). 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid. 2015. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Dulaglutid\\_2015-02-01-D-154\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf). Aufgerufen am: 18.11.2019.
4. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Glibenclamid AbZ Tabletten (Stand: Juli 2018). 2018. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
5. Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten (Stand: Juni 2019). 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl® (Stand: April 2017). 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
7. 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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf). Aufgerufen am: 08.11.2019.
8. Schloot NC, Haupt A, Schutt M, Badenhop K, Laimer M, Nicolay C, et al. Risk of severe hypoglycemia in sulfonylurea-treated patients from diabetes centers in Germany/Austria: How big is the problem? Which patients are at risk? *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(3):316-324.
  9. 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.
  10. 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.
  11. 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](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1970/VerfO_2019-07-18_iK-2019-11-19.pdf). Aufgerufen am: 02.12.2019.
  12. 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](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.
  13. 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](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.
  14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Supplement 1):S1-S193.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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](https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf). Aufgerufen am: 12.11.2019.
  18. Novo Nordisk Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Insulin degludec (Tresiba®). Modul 4A. . 2018. Adresse: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/92-975-2792/2018-11-28\\_Modul4A\\_Insulin\\_degludec.pdf](https://www.iqwig.de/downloads/92-975-2792/2018-11-28_Modul4A_Insulin_degludec.pdf).  
Aufgerufen am: 13.11.2019.
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](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. GBDX Clinical Study Report. 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 Chronic Kidney Disease (AWARD-7: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes - 7). 2017.
  23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 648. Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 1. Auftrag: V16-02. Version: 1.0. 2018. Adresse: [https://www.iqwig.de/download/V16-02-Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Diabetes-mellitus-Typ-1\\_Abschlussb....pdf](https://www.iqwig.de/download/V16-02-Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Diabetes-mellitus-Typ-1_Abschlussb....pdf). Aufgerufen am: 13.11.2019.
  24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2 Auftrag: V18-01. Version: 1.0. 2018. Adresse: [https://www.iqwig.de/download/V18-01\\_Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Diabetes-mellitus-Typ-2\\_Berichtspl....pdf](https://www.iqwig.de/download/V18-01_Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Diabetes-mellitus-Typ-2_Berichtspl....pdf). Aufgerufen am: 13.11.2019.
  25. ClinicalTrials.gov. NCT01621178 - Title: 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) (AWARD-7) - Study Results. 2018. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01621178>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
  26. ClinicalTrials.gov. NCT01621178 - Title: 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) (AWARD-7) - Study Details. 2018. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01621178>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
  27. EUCTR. EudraCT number 2012-000829-44 - 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) (AWARD-7) - trial protocol. 2018. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000829-44/ES>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
  28. EUCTR. EudraCT number 2012-000829-44 - 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) (AWARD-7) - Results. 2018. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000829-44/results>. Aufgerufen am: 12.11.2019.

29. ICTRP. ICTRP - 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) (AWARD-7). 2018. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621178>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
30. Eli Lilly and Company. GBDX Clinical Study Report Addendum. 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 Chronic Kidney Disease (AWARD-7: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes - 7): eGFR Safety Analyses. 2018.
31. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, 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. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(8):605-617.
32. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Zimmermann AG, Woodward B, Botros FT. Body weight and eGFR during dulaglutide treatment in type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7). *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(6):1493-1497.
33. Eli Lilly and Company. Protocol H9X-MC-GBDX - 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 Chronic Kidney Disease. 2011.
34. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012(60):850-886.
35. 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.
36. 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. 2015. Adresse: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/archiv/nierenerkrankungen/dm-nierenerkrankungen-1aufl-vers6-lang.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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>32</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>32</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Pubmed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a> )	
<b>Datum der Suche</b>	04.11.2019	
<b>Zeitsegment</b>	keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	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)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
#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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid SP ( <a href="http://ovidsp.ovid.com/">http://ovidsp.ovid.com/</a> )	
<b>Datum der Suche</b>	04.11.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2019 November 01	
<b>Suchfilter</b>	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.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
#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

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library ( <a href="https://www.cochranelibrary.com">https://www.cochranelibrary.com</a> )	
<b>Datum der Suche</b>	04.11.2019	
<b>Zeitsegment</b>	n.a.	
<b>Suchfilter</b>	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
#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:

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

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

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

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

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

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	05.11.2019
<b>Suchstrategie (1)</b>	DULAGLUTID? [Active Substance] oder Trulicity [Active Substance] oder LY?2189265 [Active Substance]
<b>Treffer (1)</b>	8
<b>Suchstrategie (2)</b>	DULAGLUTID? [Product Name/Code] oder Trulicity [Product Name/Code] oder LY?2189265 [Product Name/Code]
<b>Treffer (2)</b>	8
<b>Suchstrategie (3)</b>	DULAGLUTID? [Title] oder Trulicity [Title] oder LY?2189265 [Title]
<b>Treffer (3)</b>	7
<b>Treffer (1-3) nach Ausschluss der Duplikate</b>	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	Dungan 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. The Lancet. 2014. Vol 384. 1349-1357.	A2, Intervention nicht erfüllt
6	Fahrback et al. Achieving the composite endpoint of HbA <sub>1c</sub> <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
7	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.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
8	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. <i>Lancet</i> . 2018. Vol 392. 2180-2193.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
9	Fushimi et al. Dulaglutide-combined basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in noncritical hospitalized patients. <i>Journal of diabetes investigation</i> . 2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
10	Geiger et al. A novel adaptive dose-finding study to develop LY2189265, a once-weekly GLP-1 analog. <i>Canadian Journal of Diabetes</i> . 2009. Vol 33 (3). 290-291.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
11	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. <i>Journal of diabetes science and technology</i> . 2012. Vol 6 (6). 1319-1327.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
12	Gerstein et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> . 2019. Vol 394. 131-138.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
13	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. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2018. Vol 20. 42-49.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
14	Gerstein et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> . 2019. Vol 394. 121-130.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
15	Greenhill T2DM treatment trial results. <i>Nature Reviews Endocrinology</i> . 2019. Vol 15 (9). 499.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
16	Hartman et al. Effects of tirzepatide (TZP), a novel dual gip and GLP-1 receptor agonist, on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with T2D. <i>Diabetes. Conference: 79th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, ADA</i> . 2019. Vol 68 (Supplement 1).	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
17	Holst et al. Semaglutide seems to be more effective the other GLP-1Ras. <i>Annals of Translational Medicine</i> . 2017. Vol 5 (24) (no pagination) (505).	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
18	Inagaki et al. The combination of dulaglutide and biguanide reduced bodyweight in Japanese patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2016. Vol 18. 1279-1282.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
19	Kaneko et al. Efficacy and safety of subgroup analysis stratified by baseline HbA <sub>1c</sub> in a Japanese phase 3 study of dulaglutide 0.75 mg compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. <i>Endocrine journal</i> . 2017. Vol 64 (12). 1165-1172.	A2, Intervention nicht erfüllt
20	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. <i>Journal of diabetes investigation</i> . 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
21	Lin et al. The cost-effectiveness of dulaglutide versus liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan. <i>Value in Health</i> . 2016. Vol 19 (7). A898.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
22	Nagaike et al. Effect of Dulaglutide Versus Liraglutide on Glucose Variability, Oxidative Stress, and Endothelial Function in Type 2 Diabetes: a Prospective Study. <i>Diabetes therapy</i> . 2019. Vol 10. 215-228.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
23	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. <i>Diabetic Medicine</i> . 2018. Vol 35 (Supplement 1). 81.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
24	Takamura et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide vs. once-daily liraglutide in Japanese patients with Type 2 Diabetes. <i>Diabetes</i> . 2015. Vol 64. A285.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
25	Tamaki et al. [Pharmacological profile and clinical trial results of a long-acting, once weekly human GLP-1 receptor agonist Dulaglutide (Genetical Recombination)]. <i>Nihon Yakurigaku Zasshi</i> . 2015. Vol 146 (4). 215-24.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
26	Tofe Povedano et al. Efficacy and safety of once weekly dulaglutide versus once daily liraglutide in type 2 diabetes (AWARD6). <i>Diabetologia</i> . 2014. Vol 57 (1 suppl. 1). S23.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
27	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). <i>Diabetologia</i> . 2017. Vol 60 (1). S3.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
28	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). <i>Diabetology &amp; metabolic syndrome</i> . 2018. Vol 10.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
29	Tuttle et al. Effects of once weekly dulaglutide on kidney function in clinical trials. <i>Diabetologia</i> . 2015. Vol 1). S377.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
30	Tuttle et al. The effects of once-weekly dulaglutide on kidney function in clinical trials. <i>Diabetes</i> . 2015. Vol 64. A286.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
31	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. <i>Diabetes</i> . Conference: 79th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, ADA. 2019. Vol 68 (Supplement 1).	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
32	van Baar et al. GLP-1 receptor agonists, CKD, and eGFR trajectory. <i>The Lancet Diabetes and Endocrinology</i> . 2018. Vol 6 (10). 764-765.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
33	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. <i>Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo</i> . 2016. Vol 11 (1). 104.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
34	Wang et al. The efficacy and safety of once-weekly, subcutaneous dulaglutide monotherapy compared to glimepiride in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetologia</i> . 2015. Vol 58. S375.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
35	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. <i>Diabetes/Metabolism Research and Reviews</i> . Conference: 21st Scientific Meeting of the Chinese Diabetes Society. China. 2017. Vol 33 (Supplement 1).	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
36	Wang et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide monotherapy compared to glimepiride in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes/Metabolism Research and Reviews</i> . 2015. Vol 31 (Supplement 1). 10-11.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
37	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. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> . 2019. Vol 21. 234-243.	A2, Intervention nicht erfüllt
38	Wang et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide vs. Insulin glargine in combination with metformin and/or a sulfonylurea in predominantly Asian patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes</i> . 2015. Vol 64. A74.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
39	Yu et al. Patient-reported Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Dulaglutide Added to Titrated Insulin Glargine (AWARD-9). <i>Clin Ther</i> . 2017. Vol 39 (11). 2284-2295.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt (Fortführen eines unzureichenden Insulintherapieregimes) [9]
40	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). <i>Diabetologia</i> . 2016. Vol 59 (1 Supplement 1). S383-S384.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
41	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. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861052</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03495102">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03495102</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
003	clinicaltrials.gov. A Study of Dulaglutide in Healthy Participants. NCT03363906. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363906">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363906</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315780</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
005	clinicaltrials.gov. Metabolic Phenotyping During Stress Hyperglycemia in Cardiac Surgery Patients. NCT03743025. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03743025">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03743025</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
006	clinicaltrials.gov. Dulaglutide and Insulin MicrosecretiON in Type 1 Diabetes. NCT03668470. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03668470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03668470</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963766</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444142">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444142</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03648554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03648554</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590626</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973100">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973100</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
012	clinicaltrials.gov. A Study Comparing the Dulaglutide Pen and the Semaglutide Pen. NCT03724981. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724981</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824002">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824002</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750410</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
015	clinicaltrials.gov. A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02597049. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597049">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597049</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
016	clinicaltrials.gov. A Study of LY3437943 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). NCT04143802. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143802">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143802</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152371">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152371</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt (Fortführen eines unzureichenden Insulintherapieregimes) [9]

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
018	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Epeglenatide Versus Dulaglutide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin. NCT03684642. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684642</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769378">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769378</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
020	clinicaltrials.gov. A Study of Dulaglutide in Chinese Participants. NCT01667900. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01667900">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01667900</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
021	clinicaltrials.gov. A Study Comparing the Effect of Dulaglutide With Liraglutide in Type 2 Diabetes. NCT01624259. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624259</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
022	clinicaltrials.gov. A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01584232. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584232">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584232</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
023	clinicaltrials.gov. A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01644500. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644500</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
024	clinicaltrials.gov. A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01558271. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558271">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558271</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
025	clinicaltrials.gov. A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01648582. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648582</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
026	clinicaltrials.gov. A Study to Compare the Effect of Giving Dulaglutide Using an Auto-injector Versus a Manual Syringe. NCT01524770. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524770</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458210">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458210</a> . 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:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436201</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	
029	clinicaltrials.gov. A Study of the Effect of Dulaglutide on the Action of Warfarin in Healthy Participants. NCT01432938. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432938</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408888">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408888</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468181">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468181</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324388</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01301092">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01301092</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300260</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253304">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253304</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
036	clinicaltrials.gov. LY2189265 and Atorvastatin Interaction Study. NCT01250834. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250834">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250834</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204396">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204396</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215968</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
039	clinicaltrials.gov. Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND). NCT01394952. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01394952">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01394952</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015220">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015220</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01191268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01191268</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149421">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149421</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648204">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648204</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126580</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131687</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075282</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
047	clinicaltrials.gov. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01064687. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064687</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001104">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001104</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00791479">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00791479</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734474</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630825</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770885">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770885</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759107">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759107</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141632</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03962010">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03962010</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846233</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
057	clinicaltrials.gov. GLP-1 Receptor Agonists and Real World Evidence. NCT03959865. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959865">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959865</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787551">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787551</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
059	clinicaltrials.gov. Relationship Between Improvement in Insulin Secretion and Decrease in HbA <sub>1c</sub> in GLP-1 RA Therapy in T2DM Patients. NCT04135287. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04135287">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04135287</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511393</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
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	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease. NCT03492580. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	
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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005128-10-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005128-10-DK</a> . 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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019223-55-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019223-55-ES</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A8, bereits bewertet
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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014803-30-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014803-30-ES</a> . 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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007198-21-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007198-21-DE</a> . 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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019581-82-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019581-82-DE</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention 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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014841-10-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014841-10-DE</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
068	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide compared to Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. EUCTR2011-003810-18-CZ. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003810-18-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003810-18-CZ</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
069	ICTRP WHO. A study of dulaglutide compared to placebo in patients receiving sulfonylurea therapy with type 2 diabetes. EUCTR2012-002911-24-AT. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002911-24-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002911-24-AT</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
070	ICTRP WHO. A study for patients with Type 2 Diabetes currently taking insulin glargine with or without metformin.. EUCTR2012-004229-25-HU. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004229-25-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004229-25-HU</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt (Fortführen eines unzureichenden Insulintherapieregimes) [9]
071	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004850-32-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004850-32-SK</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
072	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005375-91-IE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005375-91-IE</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
073	ICTRP WHO. A Study of Dose Titration of LY2189265 in Overweight Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT00630825. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00630825">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00630825</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
074	ICTRP WHO. A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. NCT00734474. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00734474">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00734474</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
075	ICTRP WHO. Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes. NCT00791479. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00791479">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00791479</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
076	ICTRP WHO. A Study of LY2189265 in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. NCT01001104. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01001104">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01001104</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
077	ICTRP WHO. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01064687. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01064687">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01064687</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
078	ICTRP WHO. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3). NCT01126580. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01126580">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01126580</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
079	ICTRP WHO. A Study of the Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate in Type 2 Diabetes. NCT01149421. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01149421">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01149421</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
080	ICTRP WHO. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-4). NCT01191268. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01191268">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01191268</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A8, bereits bewertet
081	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01215968">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01215968</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
082	ICTRP WHO. LY2189265 and Atorvastatin Interaction Study. NCT01250834. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01250834">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01250834</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
083	ICTRP WHO. A Single Dose Study of LY2189265 in Subjects With Varying Degrees of Hepatic (Liver) Impairment. NCT01253304. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01253304">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01253304</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
084	ICTRP WHO. Effect of LY2189265 on Insulin Secretion in Response to Intravenous Glucose. NCT01300260. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01300260">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01300260</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
085	ICTRP WHO. A Study to Compare the Concentrations of LY2189265 After Different Methods of Administration to Healthy Volunteers.. NCT01301092. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01301092">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01301092</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
086	ICTRP WHO. A Study of the Effect of LY2189265 on Two Blood Pressure Drugs. NCT01324388. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01324388">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01324388</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
087	ICTRP WHO. A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. NCT01408888. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01408888">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01408888</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
088	ICTRP WHO. A Study of the Effect of Dulaglutide on the Action of Warfarin in Healthy Participants. NCT01432938. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01432938">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01432938</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
089	ICTRP WHO. A Study of the Effect of Dulaglutide on How Body Handles Digoxin in Healthy Participants. NCT01436201. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436201">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436201</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
090	ICTRP WHO. A Study of the Effect of Dulaglutide on How the Body Handles Oral Contraceptive in Healthy Female Participants. NCT01458210. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458210">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458210</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
091	ICTRP WHO. A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01468181. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01468181">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01468181</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
092	ICTRP WHO. A Study to Compare the Effect of Giving Dulaglutide Using an Auto-injector Versus a Manual Syringe. NCT01524770. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01524770">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01524770</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
093	ICTRP WHO. A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01558271. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01558271">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01558271</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
094	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01584232. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01584232">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01584232</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
095	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide in Chinese Participants. NCT01667900. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01667900">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01667900</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
096	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01769378">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01769378</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
097	ICTRP WHO. A Study of LY3298176 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes (T2DM). NCT02759107. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759107">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759107</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
098	ICTRP WHO. Effects of Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1) Analogues on Fluid Intake. NCT03141632. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141632">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141632</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
099	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002095-24-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002095-24-CZ</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
100	ICTRP WHO. Efficacy and Safety Study of Investigational Dulaglutide Doses in Participants with Type 2 Diabetes on Metformin Therapy.. EUCTR2017-003490-33-SK. Adresse:	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003490-33-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003490-33-SK</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	
101	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Dulaglutide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes.. NCT02648204. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648204">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648204</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
102	ICTRP WHO. A Study of the Glucodynamic Effects of Dulaglutide (LY2189265) in Japanese Participants With Type 2 Diabetes. NCT03315780. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03315780">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03315780</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
103	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002494-34-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002494-34-CZ</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
104	ICTRP WHO. Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND). NCT01394952. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01394952">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01394952</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
105	ICTRP WHO. Dulaglutide in Diabetic Patients, Relationship Between Arterial Stiffness, Endothelial Function, Clinical and Laboratory Variables. NCT03824002. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03824002">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03824002</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
106	ICTRP WHO. Dulaglutide and Insulin MicrosecretiON in Type 1 Diabetes. NCT03668470. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03668470">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03668470</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
107	ICTRP WHO. A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus. KCT0000614. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000614">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000614</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
108	ICTRP WHO. A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus. KCT0000576. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000576">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000576</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
109	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02787551">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02787551</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
110	ICTRP WHO. Metabolic Phenotyping During Stress Hyperglycemia in Cardiac Surgery Patients. NCT03743025. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03743025">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03743025</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
111	ICTRP WHO. The efficacy of dulaglutide in diabetic patients. JPRN-UMIN000019975. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019975">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019975</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
112	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020037">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020037</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
113	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021944">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021944</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
114	ICTRP WHO. Differences about effectiveness of CGM and treatment satisfaction between dulaglutide and omarigliptin. JPRN-UMIN000021953. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021953">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021953</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
115	ICTRP WHO. Efficacy and safety of dulaglutide when used instead of sitagliptin in type 2 diabetic patients. JPRN-UMIN000023245. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023245">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023245</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
116	ICTRP WHO. Match-up of two once weekly GLP-1 receptor agonists (exenatide, dulaglutide) about efficacy and satisfaction. JPRN-UMIN000023394. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023394">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023394</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
117	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023914">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023914</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
118	ICTRP WHO. Effects of dulaglutide and trelagliptin on beta-cell function in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. JPRN-UMIN000024164. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024164">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024164</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
119	ICTRP WHO. Safety and Efficacy of dulaglutide therapy for perioperative glycaemic control. JPRN-UMIN000024342. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024342">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024342</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
120	ICTRP WHO. Verification of GLP-1 receptor agonist (Dulaglutide) additive effect on basal insulin therapy in patients with T2DM. JPRN-UMIN000024447. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024447">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024447</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
121	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024552">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024552</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
122	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024703">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024703</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
123	ICTRP WHO. Safety and efficacy of dulaglutide therapy for the inpatient management of general medicine patients with type 2 diabetes. JPRN-UMIN000025006. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025006">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025006</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
124	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026630">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026630</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
125	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026679">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026679</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
126	ICTRP WHO. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes. JPRN-UMIN000027255. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027255">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027255</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
127	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027913">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027913</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
128	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:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029739">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029739</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	
129	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030840">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030840</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
130	ICTRP WHO. Effect of dulaglutide versus liraglutide on glucose variability and oxidative stress and endothelial function in type 2 diabetes patients. JPRN-UMIN000034353. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034353">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034353</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
131	ICTRP WHO. Safety and efficacy of linagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients with type 2 diabetes. JPRN-UMIN000034778. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034778">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034778</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
132	ICTRP WHO. A Phase 4 Study of Dulaglutide When Added to Insulin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. JPRN-JapicCTI-163373. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163373">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163373</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
133	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180408">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180408</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
134	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024283">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024283</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
135	ICTRP WHO. Efficacy and safety of dulaglutide when used instead of exenatide extended-release in type 2 diabetic patients. JPRN-UMIN000019031. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019031">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019031</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
136	ICTRP WHO. Comparison of efficacy of liraglutide and dulaglutide in type 2 diabetes mellitus patients. JPRN-UMIN000019070. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019070">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019070</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
137	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019096">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019096</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
138	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03962010">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03962010</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
139	ICTRP WHO. A Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2). CTRI/2010/091/000300. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000300">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000300</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
140	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006917">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006917</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
141	ICTRP WHO. Comparison of Dulaglutide with Placebo in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. CTRI/2017/08/009266. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009266">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009266</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
142	ICTRP WHO. Study on Type 2 Diabetes Mellitus patients in India being started on Dulaglutide. CTRI/2018/07/015003. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/015003">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/015003</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
143	ICTRP WHO. Smoking Cessation Facilitated by Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Analogues. NCT03204396. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03204396">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03204396</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
144	ICTRP WHO. Researching an Effect of GLP-1 Agonist on Liver Steatosis (REALIST). NCT03648554. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03648554">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03648554</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
145	ICTRP WHO. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared to Dulaglutide in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03861052. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861052">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861052</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
146	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111706">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111706</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
147	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121796">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121796</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
148	ICTRP WHO. A Phase 4 Study to Evaluate Glucodynamic Effects of Dulaglutide in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. JPRN-JapicCTI-173754. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173754">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173754</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
149	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032125">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032125</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
150	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036788">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036788</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
151	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03444142">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03444142</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
152	ICTRP WHO. Comparison of Liraglutide vs. Dulaglutide in type 2 diabetic outpatients using Flash Glucose monitoring (FGM). JPRN-UMIN000030624. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030624">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030624</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
153	ICTRP WHO. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03131687. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131687">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131687</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
154	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide in Healthy Participants. NCT03363906. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03363906">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03363906</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
155	ICTRP WHO. Effect of Dulaglutide on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. NCT03590626. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590626">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590626</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
156	ICTRP WHO. A Study of the Efficacy and Safety of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03495102. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03495102">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03495102</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
157	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Efpeglenatide Versus Dulaglutide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin. NCT03684642. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684642">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684642</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
158	ICTRP WHO. A Study Comparing the Dulaglutide Pen and the Semaglutide Pen. NCT03724981. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724981">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724981</a> . 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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644500">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644500</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
160	ICTRP WHO. A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01648582. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01648582">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01648582</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
161	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type II Diabetes. NCT02152371. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02152371">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02152371</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt (Fortführen eines unzureichenden Insulintherapieregimes) [9]
162	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02597049. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597049">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597049</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
163	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes. NCT02750410. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02750410">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02750410</a> . 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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02973100">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02973100</a> . 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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015220">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015220</a> . 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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02770885">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02770885</a> . 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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963766">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963766</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000361-22/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000361-22/DE</a> . 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003490-33/SK">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003490-33/SK</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002095-24/CZ">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002095-24/CZ</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002494-34/PL">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002494-34/PL</a> . 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023799-21/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023799-21/DE</a> . 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002956-10/PL">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002956-10/PL</a> . 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 Once-Daily Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes (AWARD-6: Assessment of Weekly AdministRati.... 2011-003810-18. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003810-18/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003810-18/DE</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002911-24/AT">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002911-24/AT</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention 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-	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	82. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019581-82/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019581-82/DE</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004229-25/IT">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004229-25/IT</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt (Fortführen eines unzureichenden Insulintherapieregimes) [9]
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005375-91/FI">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005375-91/FI</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
179	EU Clinical Trials Register. Dulaglutide And Insulin MicrosecretiON in type I Diabetes - DIAMOND. 2018-000393-29. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000393-29/FR">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000393-29/FR</a> . 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004850-32/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004850-32/DE</a> . 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004179-33/PL">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004179-33/PL</a> . 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014841-10/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014841-10/DE</a> . 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 glucémico en pacientes con .... 2009-014803-30. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014803-30/IT">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014803-30/IT</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
184	EU Clinical Trials Register. Comparaci3n del efecto de LY2189265 frente a insulina glargina, administrados en combinaci3n con insulina lispro, para el tratamiento hasta alcanzar el objetivo, en pacientes con diabetes mellitus .... 2010-019223-55. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019223-55/ES">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019223-55/ES</a> . 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:	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005128-10/DK">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005128-10/DK</a> . Aufgerufen am: 05.11.2019.	
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-007198-21/ES">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-007198-21/ES</a> . 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: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
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: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (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: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (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: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
191	PharmNet.Bund. 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). 2011-003810-18. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
192	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: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
193	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: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
194	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: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (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.

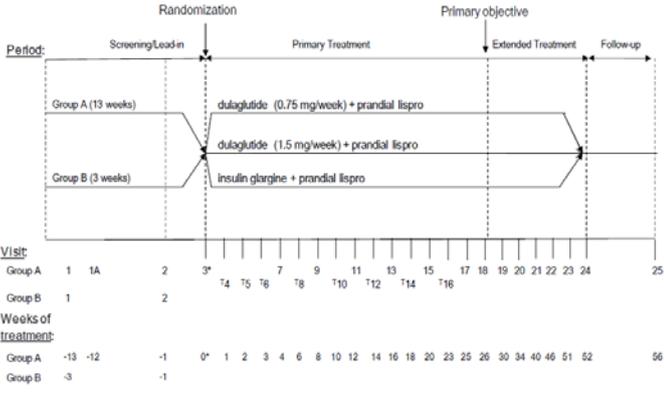
**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

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 4-81 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 4-81 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie AWARD-7 war es, den Effekt von Dulaglutid (1-mal wöchentlich) mit Insulin glargin auf die glykämische Kontrolle (Test auf Nicht-Unterlegenheit) und die Sicherheit/Verträglichkeit sowie Nierenfunktion bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) und mäßiger oder schwerer chronischer Nierenerkrankung (CKD) nach 26 und 52 Wochen Behandlungsdauer zu vergleichen.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie AWARD-7 ist eine 52-wöchige, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, multinationale, offene, dreiarmlige Parallelgruppenstudie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von 0,75 mg Dulaglutid und 1,5 mg Dulaglutid 1-mal wöchentlich im Vergleich zu Insulin glargin bei Patienten mit T2DM und mäßiger oder schwerer CKD. Patienten wurden im Verhältnis (1:1:1) den Behandlungsgruppen zugeteilt.</p> <p>Es gab vier Studienphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening/Lead-in Phase (Prä-Randomisierung): 13 Wochen (Gruppe A: Insulin + orale Antidiabetika (OAD) +/- Pramlintid) oder 3 Wochen (Gruppe B: Insulin) in Abhängigkeit des antihyperglykämischen Behandlungsregimes zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>• Primäre Behandlungsphase: 26 Wochen</li> <li>• Verlängerte Behandlungsphase: 26 Wochen</li> <li>• Nachbeobachtungsphase: 4 Wochen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		 <p>T = telephone visit. * Once patients are randomized, there is no distinction between Groups A and B.</p>
3b	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Jede Veränderung der Methodik der Datenanalyse, die im Protokoll oder SAP beschrieben wurde, erforderte nur dann eine relevante Änderung, wenn ein hauptsächliches Kriterium des Protokolls betroffen war.</p> <p>Das Protokoll der Studie AWARD-7 wurde am 14.12.2011 genehmigt und wurde danach nicht relevant geändert. Der Statistische Analyseplan (SAP) wurde am 11.07.2012 genehmigt und wurde danach nicht relevant geändert.</p> <p><u>Veränderungen in der Durchführung der Studie</u></p> <p>Die Randomisierung wurde anhand des Schweregrads der CKD vor Behandlungsbeginn (Stadium 3a, 3b oder 4) und Mikroalbuminurie-Region stratifiziert. Die gesamte Studienaufnahme wurde in der Art kontrolliert, dass ein Verhältnis von Patienten mit moderater oder schwerer CKD von 2:1 gewährleistet war. Um dieses Verhältnis zu erreichen, wurde die Aufnahme von Patienten mit CKD Stadium 3 in Ungarn, Polen, Spanien und den Vereinigten Staaten (USA) für etwa ein Jahr ausgesetzt, um die Aufnahme von Patienten mit CKD Stadium 4 zu fördern.</p>
4	<p>Probanden / Patienten</p>	
4a	<p>Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten</p>	<p>Patienten, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien während der Screening/Lead-in Phase erfüllten, wurden randomisiert. Den Studienteilnehmern war die Spende von Blut oder Blutprodukten während der Studie oder für vier Wochen nach der Studie untersagt.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mann oder Frau <math>\geq 18</math> Jahre und keine Schwangerschaft vorliegend</li> <li>• T2DM (gemäß diagnostischer Kriterien der World Health Organization (WHO))</li> <li>• HbA<sub>1c</sub>-Kriterium für Studienteilnahme war abhängig vom antihyperglykämischen Behandlungsregime zum Zeitpunkt des Screenings:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gruppe A: Insulin + OAD +/- Pramlintid, mit Screening/Lead-In Phase von 13 Wochen</li> </ul> <p>Wiesen die Patienten der Gruppe A bei der Visite 1 (Woche -13; Screening-Visite) einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von</p> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>≥7,5% und ≤10,5% auf, wurden bei der Visite 1a (Woche -12) die OAD +/- Pramlintid abgesetzt und das Einganginsulin-regime während der Lead-In Phase optimiert. Bei der Visite 2 (Woche -1) sollte der HbA<sub>1c</sub>-Wert für die eine Woche später stattfindende Randomisierung weiterhin ≥7,5% betragen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gruppe B: nur Insulin mit Screening/Lead-In Phase von 3 Wochen</li> </ul> <p>Die Patienten wiesen bei der Visite 1 (Woche -3; Screening-Visite) einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von ≥7,5% und ≤10,5% und ein stabiles Insulinregime für 4 Wochen (keine Änderung der täglichen Gesamtdosis um mehr als 10% [Abnahme oder Zunahme]) auf. Während dieser Phase wurde erwartet, dass das Insulinregime und die Dosis stabil bleiben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten, die nur OAD +/- Pramlintid erhalten wurden nicht in die Studie aufgenommen.</li> </ul> <p>Ab dem Zeitpunkt der Randomisierung wurde nicht mehr zwischen Gruppe A und B unterschieden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit vermuteter diabetischer Nierenerkrankung mit oder ohne hypertensiver Nephrosklerose diagnostiziert anhand einer vorliegenden moderaten oder schwerwiegenden CKD (Stadium 3 und 4) gemäß Leitlinien der National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI). Diese Stadien sind definiert als eGFR von &lt;60 bis ≥15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li> <li>• Beim Zeitpunkt des Screenings sollte der Patient einen ACE-Hemmer +/- Angiotensin-Rezeptor-Blocker (oder beide in Kombination) in einer maximal adaptierten Dosis zur Behandlung der diabetischen Nierenerkrankung oder Hypertonie (ausgenommen, der Patient hat niedrigen Blutdruck oder Hypotension) erhalten haben. Die Dosis durfte seit einem Monat vor Screening nicht verändert worden sein und es sollten auch keine weiteren Anpassungen der Dosis während des Screenings, der Randomisierung und der Behandlung stattfinden. Patienten mit Intoleranz gegenüber ACE-Hemmern +/- Angiotensin-Rezeptor-Blockern durften an der Studie teilnehmen.</li> <li>• Dosierungen anderer Blutdruckmedikamente mussten seit mindestens einem Monat vor Screening stabil sein.</li> <li>• Bereitschaft auf nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAP) und Cyclooxygenase-2(COX-2)-Inhibitoren für die Studiendauer zu verzichten zugunsten von Acetaminophen.</li> <li>• Fähigkeit und Bereitschaft mehrere Injektionen täglich durchzuführen und/oder die Empfehlungen bzw. Verordnungen des Prüfarztes zur Behandlung des Diabetes zu befolgen.</li> <li>• Body-Mass-Index (BMI) ≥23 und ≤45 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Bereitschaft zur Durchführung der Blutzucker-Selbstmessung (SMPG), Selbstinjektionen und Führen eines Studientagebuchs gemäß Studienprotokoll</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter (nicht chirurgisch sterilisiert und zwischen Menarche und einem Jahr postmenopausal</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>[zwei Jahre postmenopausal wenn &lt;50 Jahre], die negativ mittels Schwangerschaftstest (Serum) auf eine Schwangerschaft bei Screening getestet wurden; und eingewilligt haben, verlässliche Methoden zur Schwangerschaftsverhütung während der Studiendauer und für einen Monat nach der letzten Dosierung der Studienmedikation zu verwenden; und nicht Stillen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Studie in Übereinstimmung mit lokalen Regularien und dem Ethical Review Board (ERB)</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zu jedem Zeitpunkt während zwei Monaten vor Randomisierung: CKD Stadium 5, definiert mittels eGFR &lt;15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> oder Erforderlichkeit von Dialyse (akut oder chronisch) oder akutes Nierenversagen (Acute Kidney Injury, AKI)</li> <li>• Schnell voranschreitende Nierendysfunktion, die wahrscheinlich eine Nierenersatztherapie in den nächsten 26 Wochen (etwa 6 Monate) erforderlich macht (Dialyse oder Nierentransplantation)</li> <li>• Organtransplantation einschließlich Nierentransplantation (Corneatransplantation [Keratoplastik] erlaubt) in der Patientenhistorie, oder kürzliche Einnahme von nephrotoxischen Immunsuppressiva</li> <li>• Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM)</li> <li>• Bei der Screening Visite: systolischer Blutdruck <math>\geq 150</math> mmHg oder diastolischer Blutdruck <math>\geq 90</math> mmHg mit oder ohne antihypertensiver medikamentöser Behandlung (Durchschnittswert von drei Messungen im Sitzen im Zeitraum von etwa 15 Minuten)</li> <li>• Kürzliche Einnahme (im letzten Monat vor Screening) von verschreibungspflichtigen oder frei verkäuflichen Medikamenten zur Gewichtsabnahme; und Bereitschaft auf deren Einnahme während der Studiendauer zu verzichten, da diese nicht erlaubt waren</li> <li>• Verordnung von GLP-1-Rezeptoragonisten im letzten Monat vor Screening</li> <li>• Verordnung von DPP-4-Hemmern im letzten Monat vor Screening</li> <li>• Verabreichung einer Gesamtdosis von <math>\geq 70</math> Einheiten eines langwirksamen Insulins (NPH-Insulin, lente, glargin oder detemir)</li> <li>• Verabreichung von chronisch systemischen (oral, intravenös, intramuskulär oder intraartikulär) Glucocorticoiden (topische, intraokulare, intranasale, intrarektale oder inhalierbare Verabreichungsformen) mehr als 14 Tage oder innerhalb eines Monats vor der Screening Visite</li> <li>• Ketoazidose oder hyperosmolares diabetisches Koma innerhalb der letzten sechs Monate oder schwerwiegende Hypoglykämie in den letzten 3 Monaten vor der Screening Visite</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unbehandelte proliferative Retinopathie in der Patientenhistorie</li> <li>• Kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb der letzten 12 Wochen vor Randomisierung: akuter Myokardinfarkt, New York Heart Association III oder IV, Herzinsuffizienz, oder zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall)</li> <li>• Akute oder chronische Hepatitis, Hinweise oder Symptome auf jede andere Lebererkrankung, oder Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte <math>\geq 3</math>-fach erhöht über Grenzwert des normalen Referenzbereichs bestimmt durch Zentrallabor bei der Screening Visite</li> <li>• Hinweise und Symptome auf eine chronische oder akute Pankreatitis, oder diagnostizierte Pankreatitis in der Patientenhistorie</li> <li>• Jede eigene oder familiär aufgetretene Typ 2A oder Typ 2B multiple endokrine Neoplasie (MEN 2A oder 2B) in Abwesenheit einer bekannten C-Zell-Hyperplasie Ausnahme: Patienten, deren Familienmitglieder mit MEN 2A oder 2B eine bekannte Rearranged during Transfection (RET)-Mutation haben und der potentielle Patient für die Studie negativ auf eine RET-Mutation getestet worden ist</li> <li>• Jede eigene oder familiär aufgetretene medulläre C- Zell-Hyperplasie, fokale Hyperplasie oder Karzinom</li> <li>• Serum Calcitonin <math>\geq 35</math> pg/mL bei Screening Visite</li> <li>• Jede aktive oder unbehandelte Malignität, oder eine klinisch signifikante Malignität in Remission (andere als Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom, Zervixkarzinom in situ oder Prostatakrebs in situ) innerhalb der letzten 5 Jahre vor Screening</li> <li>• Jeder bekannte hämatologische Zustand, der die HbA<sub>1c</sub>-Messung störend beeinflusst (z.B. hämolytische Anämie, Sichelzellanämie) Ausnahme: Eisenmangelanämie und Anämie aufgrund CKD</li> <li>• Jeder andere Zustand (z.B. bekannte Drogen- oder Alkoholabhängigkeit oder psychische Erkrankung), die in der Ansicht des Prüfarztes den Patienten daran hindern kann, das Studienprotokoll einzuhalten und zu beenden</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>52-wöchige, Phase-III, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, multinationale, offene, dreiarmlige Parallelgruppenstudie mit 99 Studienzentren in 9 Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13 Zentren in Brasilien</li> <li>• 10 Zentren in Ungarn</li> <li>• 6 Zentren in Mexiko</li> <li>• 3 Zentren in Polen</li> <li>• 7 Zentren in Rumänien</li> <li>• 6 Zentren in Südafrika</li> <li>• 3 Zentren in Spanien</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 Zentren in Ukraine</li> <li>• 45 Zentren in Vereinigten Staaten (USA)</li> </ul>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Prüfintervention:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,75 mg Dulaglutid Subkutane Injektion, 1-mal wöchentlich; ungefähr zur gleichen Tageszeit am gleichen Wochentag</li> <li>• Insulin lispro Subkutane Injektion, 3-mal täglich prandial</li> <li>• 1,5 mg Dulaglutid Subkutane Injektion, 1-mal wöchentlich; ungefähr zur gleichen Tageszeit am gleichen Wochentag</li> <li>• Insulin lispro Subkutane Injektion, 3-mal täglich prandial</li> </ul> <p><u>Vergleichsintervention:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulin glargin Subkutane Injektion, 1-mal täglich vor dem Schlafengehen</li> <li>• Insulin lispro Subkutane Injektion, 3-mal täglich prandial</li> </ul> <p><b>Antidiabetische Vorbehandlung</b></p> <p><u>Gruppe A</u> Insulin + OAD +/- Pramlintid</p> <p><u>Gruppe B</u> nur Insulin</p> <p><b>Screening/Lead-In Phase</b></p> <p><u>Gruppe A (Woche -13 bis Woche 0):</u> Nach dem Screening (Visite 1; Woche -13) wurden bei den Patienten der Gruppe A bei der Visite 1a (Woche -12) die OAD +/- Pramlintid abgesetzt und das Einganginsulinregime während der Lead-In Phase optimiert.</p> <p><u>Gruppe B (Woche -3 bis Woche 0):</u> Während dieser Phase wurde vorausgesetzt, dass das Insulinregime und die Dosis stabil bleiben. Die Insulindosis sollte in den 4 Wochen vor dem Screening stabil sein (keine Änderung um mehr als 10% [Abnahme oder Zunahme]).</p> <p><b>Primäre und verlängerte Behandlungsphase (26 und 52 Wochen):</b></p> <p><u>Insulin glargin</u> Bei der Randomisierung (Tag 0) wurden die Patienten, die andere Insuline als Insulin glargin (siehe Tabelle 4-13) +/- lispro (siehe Tabelle 4-14) verwendeten auf Insulin glargin +/- lispro umgestellt. Nach der Randomisierung erfolgte im Insulin glargin-Arm die Titration der Dosis von Insulin glargin gemäß Titrationsschema in Tabelle 4-15.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Dulaglutid</u> Bei Patienten, die in die Dulaglutid-Arme randomisiert wurden, wurde das vorherige Insulinregime bei Randomisierung (Tag 0) abgesetzt und die Behandlung mit Dulaglutid und Insulin lispro begonnen. Eine Titration der Dulaglutid-Dosis erfolgte nicht.</p> <p><u>Insulin lispro</u> Unabhängig davon, zu welchem der Studienarme die Patienten randomisiert wurden, sollten alle Patienten Insulin lispro erhalten. Die Titration der Dosis von Insulin lispro erfolgte gemäß Titrationsschema in Tabelle 4-16.</p> <p>Alle Patienten sollten die Plasmaglukosewerte vor dem Frühstück (zur Titration von Insulin glargin und zur Gewährleistung der Sicherheit bezüglich Hyperglykämien), vor dem Mittagessen, vor dem Abendessen und vor dem Schlafengehen an drei aufeinanderfolgenden Tagen vor den Visiten messen.</p> <p>Die Titrationsschemata von Insulin glargin und Insulin lispro wurden entworfen, um einen durchschnittlichen Glukosewert &lt;154 mg/dL (8,6 mmol/l) zu erreichen. Dieses Titrationsziel wurde durch die NKF KDOQI Leitlinie Diabetes und chronische Nierenerkrankung [34] untermauert.</p> <p>Sowohl während der 26-wöchigen primären als auch der 26-wöchigen verlängerten Behandlungsphase sollten außer der Titration der Insuline gemäß Titrationsschemata keine Anpassung der blutzuckersenkenden Therapie vorgenommen werden, außer im Falle einer Hyperglykämie, einer Hypoglykämie oder bei Erfüllen eines Grundes für einen Studienabbruch.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung HbA<sub>1c</sub>-Wert zum Ausgangswert (nach 26 Wochen)</li> </ul> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung HbA<sub>1c</sub>-Wertes zum Ausgangswert (nach 52 Wochen)</li> <li>• Anteil der Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt;7,0% (53 mmol/mol) (nach 26 und 52 Wochen)</li> <li>• Anteil der Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt;8,0% (64 mmol/mol) (nach 26 und 52 Wochen)</li> <li>• Ermittelte Plasmaglukosewerte mit 8-Punkte SMPG-Profil (Veränderung zum Ausgangswert nach 26 und 52 Wochen)</li> <li>• Nüchternglukose (Veränderung zum Ausgangswert nach 26 und 52 Wochen)</li> <li>• Durchschnittlicher täglicher Insulin lispro Verbrauch basierend auf einem 4-Wochen Intervall vor der 26-Wochen Visite und 52-Wochen Visite</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil von Patienten mit ermittelten durchschnittlichen Glukosewert mit 8-Punkte SMPG-Profil von &lt;154 mg/dL (8,6 mmol/l) (nach 26 und 52 Wochen)</li> </ul> <p><u>Patientenberichtete Studienendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low Blood Sugar Survey (LBSS)</li> <li>• Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)</li> </ul> <p><u>Explorative Studienendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil von Patienten mit HbA<sub>1c</sub> &lt;8,0% (64 mmol/mol) und keiner Episode (nach 26 und 52 Wochen) von: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schweren Hypoglykämien</li> <li>- Dokumentierten nächtlichen Hypoglykämien</li> <li>- Dokumentierten nächtlichen oder schweren Hypoglykämien</li> <li>- Dokumentierten oder schweren Hypoglykämien</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Zielkriterien zur Sicherheit/Verträglichkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung von Baseline der log-transformierten Serum Kreatinin-Werte (nach 26 und 52 Wochen)</li> <li>• Veränderung von Baseline der log-transformierten Glomerulären Filtrationsrate (eGFR berechnet mit Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI]- und MDRD-Formel, nach 26 und 52 Wochen)</li> <li>• Veränderung von Baseline der log-transformierten Kreatinin-Clearance (berechnet mit Cockcroft-Gault Formel, nach 26 und 52 Wochen)</li> <li>• Veränderung von Baseline des log-transformierten Verhältnisses von Albumin zu Kreatinin (urinary Albumin-to-Creatinine Ratio, UACR nach 26 und 52 Wochen)</li> <li>• Rate, Inzidenz und Schweregrad von hypoglykämischen Episoden</li> <li>• Gewichtsveränderung von Baseline bis Studienende nach 26 und 52 Wochen</li> <li>• Hypoglykämien</li> <li>• Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (asymptomatisch, schwere, nächtliche, wahrscheinlich symptomatisch)</li> <li>• Inzidenz von allergischen Reaktionen / Überempfindlichkeit</li> <li>• Begleittherapien</li> <li>• Calcitonin-Monitoring</li> <li>• Laboranalysen: Hämatologie, Lipide und Urinanalyse, Schwangerschaftstest bei Visite 1 (falls zutreffend)</li> <li>• Vitalzeichen: Körpergröße, systolischer und diastolischer Blutdruck, Pulsrate und Körpergewicht</li> <li>• Body-Mass-Index</li> <li>• Elektrokardiogramm (EKG)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Therapiebezogene unerwünschte Ereignisse</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</li> <li>• Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anstieg des Serum Kreatinins um <math>\geq 30\%</math> im Vergleich zu Baseline</li> <li>- Fortschreiten einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) definiert als CKD Stadium 5, welche eine Nierenersatztherapie erfordert, oder eGFR <math>&lt; 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math></li> </ul> </li> <li>• Todesfälle</li> <li>• Akute Pankreatitis</li> <li>• Schilddrüsen-Neoplasien</li> <li>• Kardiovaskuläre Ereignisse: Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina, Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz, koronare Interventionen, zerebrovaskuläre Ereignisse</li> </ul> <p><u>Explorative Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>-Wert <math>&lt; 7,0\%</math> (53 mmol/mol) und HbA<sub>1c</sub>-Wert <math>\geq 7,0\%</math></li> <li>• Anteil der Patienten mit Hypoglykämien nach Randomisierung: schwere, dokumentierte nächtliche, dokumentierte nächtliche oder schwere, und dokumentierte oder schwere</li> <li>• Fortschreiten der CKD nach 52 Wochen</li> <li>• Übergang zur chronischen Dialyse während der Studie</li> <li>• Veränderung der Serum Cystatin-C und Cystatin-C-basierten Berechnung der eGFR</li> </ul> <p><u>Pharmakokinetik:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutproben zur Bestimmung der Konzentration von Dulaglutid</li> <li>• Ermittlung der immunogenen Aktivität von Dulaglutid</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Study Schedule, Protocol H9X-MC-GBDX: Main Treatment Period for All Randomized Patients</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Visit</th> <th colspan="28">Treatment</th> <th rowspan="2">LV</th> <th rowspan="2">ET</th> </tr> <tr> <th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th><th>13</th><th>14</th><th>15</th><th>16</th><th>17</th><th>18</th><th>19</th><th>20</th><th>21</th><th>22</th><th>23</th><th>24</th><th>25</th><th>26</th><th>27</th><th>28</th><th>29</th><th>30</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Week of Treatment</td> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td><td>17</td><td>18</td><td>19</td><td>20</td><td>21</td><td>22</td><td>23</td><td>24</td><td>25</td><td>26</td><td>27</td><td>28</td> </tr> <tr> <td>Allowable Deviation (Days)<sup>a</sup></td> <td>±3</td><td>±1</td><td>±4</td><td>±1</td><td>±4</td><td>±3</td><td>±3</td><td>±3</td><td>±3</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td> </tr> <tr> <td>Randomization</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td><b>Clinical Assessments:</b></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Physical examination</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Weight<sup>b</sup></td> <td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>Vital signs</td> <td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>Electrocardiogram<sup>c</sup></td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Preexisting conditions/AEs</td> <td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td> </tr> <tr> <td>Concomitant medications</td> <td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td> </tr> <tr> <td>Diabetes specific ER history</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Review/record hypoglycemic events</td> <td>X</td><td>X<sup>d</sup></td><td>X<sup>e</sup></td><td>X<sup>e</sup></td><td>X</td><td>X<sup>f</sup></td><td>X</td><td>X<sup>f</sup></td><td>X</td><td>X<sup>f</sup></td><td>X</td><td>X<sup>f</sup></td><td>X</td><td>X<sup>f</sup></td><td>X</td><td>X<sup>f</sup></td><td>X</td><td>X<sup>f</sup></td><td>X</td><td>X<sup>f</sup></td><td>X</td><td>X<sup>f</sup></td><td>X</td><td>X<sup>f</sup></td><td>X</td><td>X<sup>f</sup></td><td>X</td><td>X<sup>f</sup></td><td>X</td> </tr> <tr> <td>Remind patients about 8-point SMPG<sup>g</sup></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Record previous weeks' 8-point SMPG<sup>g</sup></td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>4-point SMPG<sup>g</sup></td> <td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td> </tr> <tr> <td>Collect insulin doses</td> <td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td> </tr> <tr> <td>Insulin treatment</td> <td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td> </tr> <tr> <td>Patient Summary</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right; font-size: small;">(continued)</p>	Visit	Treatment																												LV	ET	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	Week of Treatment	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	Allowable Deviation (Days) <sup>a</sup>	±3	±1	±4	±1	±4	±3	±3	±3	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	Randomization	X																													<b>Clinical Assessments:</b>																														Physical examination	X																													Weight <sup>b</sup>	X			X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		Vital signs	X			X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		Electrocardiogram <sup>c</sup>	X																													Preexisting conditions/AEs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Diabetes specific ER history	X																													Review/record hypoglycemic events	X	X <sup>d</sup>	X <sup>e</sup>	X <sup>e</sup>	X	X <sup>f</sup>	X	Remind patients about 8-point SMPG <sup>g</sup>																														Record previous weeks' 8-point SMPG <sup>g</sup>	X																													4-point SMPG <sup>g</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Collect insulin doses	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Insulin treatment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Patient Summary																																																			
Visit	Treatment																												LV	ET																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Week of Treatment	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Allowable Deviation (Days) <sup>a</sup>	±3	±1	±4	±1	±4	±3	±3	±3	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Randomization	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
<b>Clinical Assessments:</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Physical examination	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Weight <sup>b</sup>	X			X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Vital signs	X			X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Electrocardiogram <sup>c</sup>	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Preexisting conditions/AEs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Diabetes specific ER history	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Review/record hypoglycemic events	X	X <sup>d</sup>	X <sup>e</sup>	X <sup>e</sup>	X	X <sup>f</sup>	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Remind patients about 8-point SMPG <sup>g</sup>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Record previous weeks' 8-point SMPG <sup>g</sup>	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
4-point SMPG <sup>g</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Collect insulin doses	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Insulin treatment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Patient Summary																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
		<p><b>Study Schedule, Protocol H9X-MC-GBDX (continued)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Visit</th> <th colspan="28">Treatment</th> <th rowspan="2">LV</th> <th rowspan="2">ET</th> </tr> <tr> <th>3</th><th>*4</th><th>*5</th><th>*6</th><th>7</th><th>*8</th><th>9</th><th>*10</th><th>11</th><th>*12</th><th>13</th><th>*14</th><th>15</th><th>*16</th><th>17</th><th>*18</th><th>19</th><th>*20</th><th>21</th><th>*22</th><th>23</th><th>24</th><th>25</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Week of Treatment</td> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td><td>17</td><td>18</td><td>19</td><td>20</td><td>21</td><td>22</td><td>23</td><td>24</td><td>25</td> </tr> <tr> <td>Allowable Deviation (Days)<sup>b</sup></td> <td>±3</td><td>±2</td><td>±4</td><td>±2</td><td>±4</td><td>±3</td><td>±3</td><td>±3</td><td>±3</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td> </tr> <tr> <td colspan="29"><b>Patient education:</b></td> </tr> <tr> <td>Dispense glucose meter/supplies</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>Dispense scale and BP cuff</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Review/return study diary</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>Review study diary</td> <td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td> </tr> <tr> <td>Dispense study drug/supplies</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>Observe patient inject study drug</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Patient returns study drug/supplies</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>Assess study drug compliance</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td colspan="29"><b>Laboratory Tests:</b></td> </tr> <tr> <td>Local pregnancy test<sup>d</sup></td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>Fasting chemistry<sup>e</sup></td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>Serum creatinine<sup>f</sup></td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>Urinalysis and UACR<sup>g</sup></td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(continued)</p> <p><b>Study Schedule, Protocol H9X-MC-GBDX (concluded)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Visit</th> <th colspan="28">Treatment</th> <th rowspan="2">LV</th> <th rowspan="2">ET</th> </tr> <tr> <th>3</th><th>*4</th><th>*5</th><th>*6</th><th>7</th><th>*8</th><th>9</th><th>*10</th><th>11</th><th>*12</th><th>13</th><th>*14</th><th>15</th><th>*16</th><th>17</th><th>*18</th><th>19</th><th>*20</th><th>21</th><th>*22</th><th>23</th><th>24</th><th>25</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Week of Treatment</td> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td><td>17</td><td>18</td><td>19</td><td>20</td><td>21</td><td>22</td><td>23</td><td>24</td><td>25</td> </tr> <tr> <td>Allowable Deviation (Days)<sup>b</sup></td> <td>±3</td><td>±2</td><td>±4</td><td>±2</td><td>±4</td><td>±3</td><td>±3</td><td>±3</td><td>±3</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td><td>±7</td> </tr> <tr> <td colspan="29"><b>Urinalysis:</b></td> </tr> <tr> <td>Urinalysis electrolytes</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>HbA<sub>1c</sub></td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>Glycated albumin</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>Hematology</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>AST, ALT, GGT, total bilirubin, direct bilirubin, ALP, Phos</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>Lipid panel<sup>h</sup></td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>Calcium</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>Total amylase, lipase</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>Antibodies to dupilumab<sup>i</sup></td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td colspan="29"><b>Additional tests:</b></td> </tr> <tr> <td>Stored samples, urine, serum, plasma samples for biomarker analyses</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>Stored sample: pharmacogenetic analysis</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Collect PK samples<sup>j</sup></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td colspan="29"><b>Health outcomes:</b></td> </tr> <tr> <td>LBSS</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>DTSQ(c)</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>DTSQ(d)</td> <td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Note: shaded columns indicate face-to-face clinic visits.      Abbreviations: AE = adverse event; AKI = acute kidney injury; Alk Phos = alkaline phosphatase; ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CRF = case report form; DTSQ (s and c) = Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (status and change); eGFR = estimated glomerular filtration rate; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ER = emergency room; ET = early termination; GGT = gamma-glutamyl transpeptidase; HbA<sub>1c</sub> = glycosylated hemoglobin; HR = heart rate; LBSS = low blood sugar survey; LV = 4 weeks after the patient's last treatment visit; PK = pharmacokinetic; PG = plasma glucose; SCr = serum creatinine; SMPG = self-monitored plasma glucose; T = telephone visit.</p> <p><sup>a</sup> Prior to Visit 3, the visit windows are ± relative to Visit 1. After Visit 3, the windows are ± relative to Visit 3. Baseline assessments must be completed before calling the IVRS.  <sup>b</sup> Refer to Attachment 5 for standardized procedure. The PI must determine what a clinically significant weight change is for each individual patient at randomization and every clinic visit thereafter. This clinically significant weight change is typically considered 3%-5% of total body weight.  <sup>c</sup> Electrocardiograms will be centrally-read.  <sup>d</sup> Hypoglycemic events will be reviewed during telephone contacts, but recorded at subsequent office visits.  <sup>e</sup> 8-point SMPG collected prior to the next scheduled visit. Two 8-point SMPG profiles are obtained on non-consecutive days within 1 week before the visit. If the first of the two 8-point PG profiles before Visit 3 is actually taken in the week before Visit 2 that will not be a protocol violation.  <sup>f</sup> In the case of increase in hypoglycemic risk or persistent hyperglycemia, changes in the treatment plan should be made (Section 9.3.3.2).  <sup>g</sup> A local (urine or serum) pregnancy test will be performed for women of childbearing potential. Investigator may perform serum pregnancy testing via central lab at any time if clinically indicated.  <sup>h</sup> Before lab tests, patients should be reminded to report to the site for this visit in a fasting condition, after a period of approximately 8 hours without eating, drinking (except water) or any significant physical activity, and before taking their antihyperglycemic medications. Cystatin C will be measured every time a serum creatinine measurement is requested.  <sup>i</sup> eGFR will be calculated both using the CKD EPI and the IDMS MDRD equation. eCrCl will be calculated using the Cockcroft-Gault equation with total body weight and baseline lean body weight.  <sup>j</sup> Only serum creatinine will be measured at these visits. Cystatin C will be measured every time a serum creatinine measurement is requested.  <sup>k</sup> For calculation of UACR, the first morning void urine is preferred. However, a fresh sample at the site is allowed (Section 10.4.1).  <sup>l</sup> Assayed only in the dulaglutide-treated group.  <sup>m</sup> See Section 10.4.2 for sample collection details. Samples are to be collected at specific time intervals after administration of a subcutaneous injection of dulaglutide; therefore, visits that include PK testing (Visit 11, Visit 18, Visit 24 and ET if needed) must be scheduled relative to the patient's injection schedule.  <sup>n</sup> Where possible, a PK sample should be collected for every patient who terminates early.</p>	Visit	Treatment																												LV	ET	3	*4	*5	*6	7	*8	9	*10	11	*12	13	*14	15	*16	17	*18	19	*20	21	*22	23	24	25	Week of Treatment	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	Allowable Deviation (Days) <sup>b</sup>	±3	±2	±4	±2	±4	±3	±3	±3	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	<b>Patient education:</b>																													Dispense glucose meter/supplies	X				X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		Dispense scale and BP cuff	X																										Review/return study diary	X				X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		Review study diary		X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	Dispense study drug/supplies	X				X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		Observe patient inject study drug	X																										Patient returns study drug/supplies					X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		Assess study drug compliance					X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		<b>Laboratory Tests:</b>																													Local pregnancy test <sup>d</sup>	X								X		X		X		X		X		X		X		X		X		Fasting chemistry <sup>e</sup>	X				X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		Serum creatinine <sup>f</sup>	X																X		X		X		X		X		Urinalysis and UACR <sup>g</sup>	X																X		X		X		X		X		Visit	Treatment																												LV	ET	3	*4	*5	*6	7	*8	9	*10	11	*12	13	*14	15	*16	17	*18	19	*20	21	*22	23	24	25	Week of Treatment	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	Allowable Deviation (Days) <sup>b</sup>	±3	±2	±4	±2	±4	±3	±3	±3	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	<b>Urinalysis:</b>																													Urinalysis electrolytes	X																X		X		X		X		X		HbA <sub>1c</sub>	X								X		X		X		X		X		X		X		X		X		Glycated albumin	X								X		X		X		X		X		X		X		X		X		Hematology	X								X		X		X		X		X		X		X		X		X		AST, ALT, GGT, total bilirubin, direct bilirubin, ALP, Phos	X								X		X		X		X		X		X		X		X		X		Lipid panel <sup>h</sup>	X																X		X		X		X		X		Calcium	X								X		X		X		X		X		X		X		X		X		Total amylase, lipase	X								X		X		X		X		X		X		X		X		X		Antibodies to dupilumab <sup>i</sup>	X																X		X		X		X		X		<b>Additional tests:</b>																													Stored samples, urine, serum, plasma samples for biomarker analyses	X																X		X		X		X		X		Stored sample: pharmacogenetic analysis	X																										Collect PK samples <sup>j</sup>									X		X		X		X		X		X		X		X		X		<b>Health outcomes:</b>																													LBSS	X																X		X		X		X		X		DTSQ(c)	X																X		X		X		X		X		DTSQ(d)	X																X		X		X		X		X	
Visit	Treatment																												LV	ET																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	3	*4	*5	*6	7	*8	9	*10	11	*12	13	*14	15	*16	17	*18	19	*20	21	*22	23	24	25																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Week of Treatment	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Allowable Deviation (Days) <sup>b</sup>	±3	±2	±4	±2	±4	±3	±3	±3	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
<b>Patient education:</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Dispense glucose meter/supplies	X				X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Dispense scale and BP cuff	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Review/return study diary	X				X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Review study diary		X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Dispense study drug/supplies	X				X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Observe patient inject study drug	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Patient returns study drug/supplies					X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Assess study drug compliance					X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
<b>Laboratory Tests:</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Local pregnancy test <sup>d</sup>	X								X		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Fasting chemistry <sup>e</sup>	X				X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Serum creatinine <sup>f</sup>	X																X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Urinalysis and UACR <sup>g</sup>	X																X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Visit	Treatment																												LV	ET																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	3	*4	*5	*6	7	*8	9	*10	11	*12	13	*14	15	*16	17	*18	19	*20	21	*22	23	24	25																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Week of Treatment	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Allowable Deviation (Days) <sup>b</sup>	±3	±2	±4	±2	±4	±3	±3	±3	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
<b>Urinalysis:</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Urinalysis electrolytes	X																X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
HbA <sub>1c</sub>	X								X		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Glycated albumin	X								X		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Hematology	X								X		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
AST, ALT, GGT, total bilirubin, direct bilirubin, ALP, Phos	X								X		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Lipid panel <sup>h</sup>	X																X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Calcium	X								X		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Total amylase, lipase	X								X		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Antibodies to dupilumab <sup>i</sup>	X																X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
<b>Additional tests:</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Stored samples, urine, serum, plasma samples for biomarker analyses	X																X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Stored sample: pharmacogenetic analysis	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Collect PK samples <sup>j</sup>									X		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
<b>Health outcomes:</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
LBSS	X																X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
DTSQ(c)	X																X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
DTSQ(d)	X																X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Im Januar 2014 wurde ein Informationsschreiben an alle Studienzentren versendet hinsichtlich der Berichterung von nierenbezogenen Ereignissen als unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Im ursprünglichen Studienprotokoll wurde fälschlicherweise auf S. 55 bei nierenbezogenen Ereignissen anstelle „Unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ verwendet. Daher wurde klargestellt, dass die nierenbezogenen Ereignisse als unerwünschte Ereignisse berichtet werden sollen, und nur dann als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, wenn die Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie in Abschnitt 10.2.1.1 des Studienprotokolls (S. 54) erfüllt sind.</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
7	Fallzahl																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Mit 564 randomisierten Patienten (188 Patienten pro Behandlungsgruppe) wurde unter Annahme eines exponentialen Drop-out Modells mit einer 20-prozentigen Rate von vorzeitig ausscheidenden Studienteilnehmern nach 26 Wochen erwartet, dass etwa 450 Patienten (150 Patienten pro Behandlungsgruppe) die Studie nach 26 Wochen und etwa 360 Patienten (120 pro Behandlungsgruppe) nach 52 Wochen beenden.</p> <p>Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die 1,5 mg und 0,75 mg Dulaglutid-Arme sowie den Insulin-Arm randomisiert. Die statistische Power betrug 88%, um die Nichtunterlegenheit von Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zum Ausgangswert nach 26 Wochen (zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05) unter Verwendung einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4% (4,4 mmol/mol) darzulegen.</p> <p>Diese Berechnung setzt keinen Unterschied zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin bei der Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zum Ausgangswert nach 26 Wochen und eine Standardabweichung von 1,1% (12,0 mmol/mol) voraus.</p> <p>Zur Kontrolle der gesamten Fehlerrate durch multiples Testen der Nichtunterlegenheit und Überlegenheit der zwei Dulaglutid-Arme im Vergleich zum Insulin glargin-Arm wurde eine sequenzielle „Gatekeeping“-Strategie angewendet. Der Gatekeeping-Algorithmus ermöglicht die zusätzliche Testung auf Überlegenheit in einer Dosierung von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin, wenn Nichtunterlegenheit zuvor gezeigt wurde, sofern alle vorangegangenen Tests im sequenziellen Gatekeeping erfolgreich waren.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.</p> <p><u>Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch (gemäß Abschnitt 9.3.3.4 CSR)</u></p> <p>Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, erhielten „early termination“-Behandlungsverfahren, die im Rahmen einer „early termination“-Visite durchgeführt worden sind. Diese Behandlungsverfahren sind im Studienplan im CSR in der Tabelle GBDX.9.5 aufgeführt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde mittels Interactive Voice/Web Response System (IVRS/IWRS) generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>In der Studie AWARD-7 wurde die Randomisierung bezüglich der folgenden Merkmale stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schweregrad der CKD (Stadium 3a, 3b oder 4)</li> <li>• Makroalbuminurie (ja/nein)</li> <li>• Region (5 Regionen: 1. westliche Vereinigte Staaten; 2. östliche Vereinigte Staaten; 3. Brasilien und Mexico; 4. Ungarn, Polen und Spanien; 5. Rumänien, Südafrika und Ukraine)</li> </ul> <p>Die Merkmale Makroalbuminurie (Ausgangswert) und Region wurden zum Merkmal „Makroalbuminurie-Region“ kombiniert, um ein einzelnes Stratifizierungsmerkmal zu bilden.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Die gesamte Studienaufnahme wurde in der Art kontrolliert, dass ein Verhältnis von Patienten mit moderater (Stadium 3a oder 3b) oder schwerer (Stadium 4) CKD von 2:1 gewährleistet war.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die geeigneten Studienteilnehmer wurden zufällig im Verhältnis 1:1:1 mittels IVRS/TWRS auf die drei Studienarme zugeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde von Eli Lilly mittels IVRS/TWRS durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, wobei die Prüfarzte hinsichtlich der Dosierung von Dulaglutid +/- Insulin glargin bis zum Studienende nach 52 Wochen verblindet blieben. Die Patienten, Gesundheitsdienstleister, Prüfarzte und Beurteiler der Zielgrößen waren hinsichtlich der Dulaglutid-Dosis verblindet. Das medizinische, wissenschaftliche und statistische Team, das sich aus dem Sponsor und dem vom Sponsor beauftragten Personal zusammensetzt, beurteilte die aggregierten Daten mit dem Ziel der Datenreinigung und der Patientensicherheit verblindet. Während der Bewertung von Fällen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurde das Personal im Hinblick auf diese wenigen individuellen Patienten und deren Behandlungsgruppe entblindet (Insulin glargin oder Dulaglutid). Allerdings blieben sie bei der Dosierung von Dulaglutid weiterhin verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeitsanalysen wurde mittels der <u>modifizierten Intention to Treat Population (mITT-Population)</u> durchgeführt. Diese war definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosierung der randomisierten Behandlung erhalten haben und für die mindestens ein HbA <sub>1c</sub> -Wert nach Randomisierung vorlag. Ausgewählte Analysen wurden auch

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit der Per Protokoll 1 (PP1) und Per Protokoll 2 (PP2) Population sowie der Studienabschließer („Completer“) durchgeführt, die eine Teilpopulation der mITT-Population waren. Die Sicherheits-/Verträglichkeitsanalysen wurden mittels <u>Sicherheitspopulation</u> vorgenommen, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der randomisierten Behandlung erhalten haben und für die alle Daten in der Nachbeobachtungsphase vorhanden waren entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung.</p> <p>Alle Tests der Behandlungseffekte wurden auf einem zweiseitigen Alpha-Level von 0,05 durchgeführt die 95%-Konfidenzintervalle wurden ebenfalls zweiseitig berechnet. Alle Interaktionstests zwischen den Behandlungsgruppen und anderen Faktoren wurden auf einem zweiseitigen Alpha-Level von 0,10 durchgeführt.</p> <p>Für die kategorischen Daten wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test, adjustiert für Schwere der CKD (Stadium 3a, 3b oder 4), für den Behandlungsvergleich angewendet.</p> <p>Die primären Analysen der glykämischen Wirksamkeitseindpunkte, Körpergewicht und hypoglykämische Ereignisse schlossen Daten nach Einsatz von Notfallmedikation oder Therapieabbruch aus. Unterstützende Analysen wurden durchgeführt, die Daten nach Einsatz von Notfallmedikation oder Therapieabbruch enthielten.</p> <p><u>Wirksamkeit</u>: Es kam eine sequenzielle Gatekeeping-Strategie zum Einsatz, um die gesamte Fehlerrate durch multiples Testen der Nichtunterlegenheit und Überlegenheit der zwei Dulaglutid-Arme im Vergleich zu der Insulin glargin Behandlungsgruppe für den primären Endpunkt Veränderung HbA<sub>1c</sub>-Wert zum Ausgangswert nach Woche 26 zu kontrollieren. Der Gatekeeping-Algorithmus ermöglicht es, sowohl Nichtunterlegenheit einer Dosierung von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin zu zeigen, als auch Überlegenheit, sofern alle vorangegangenen Tests im sequenziellen Gatekeeping statistisch signifikant waren. Die Ziele des Gatekeepings waren in folgender Reihenfolge (nach Woche 26):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nichtunterlegenheitstest von Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Insulin glargin, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI unterhalb der Grenze von 0,4% (4,4 mmol/mol) lag</li> <li>• Nichtunterlegenheitstest von Dulaglutid 0,75 mg im Vergleich zu Insulin glargin, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI unterhalb der Grenze von 0,4% (4,4 mmol/mol) lag</li> <li>• Nichtunterlegenheitstest Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Insulin glargin, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI unterhalb der Grenze von 0,3% (3,3 mmol/mol) lag</li> <li>• Überlegenheitstest Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Insulin glargin</li> <li>• Nichtunterlegenheitstest Dulaglutid 0,75 mg im Vergleich zu Insulin glargin, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95%-KI unterhalb der Grenze von 0,3% (3,3 mmol/mol) lag</li> </ul>

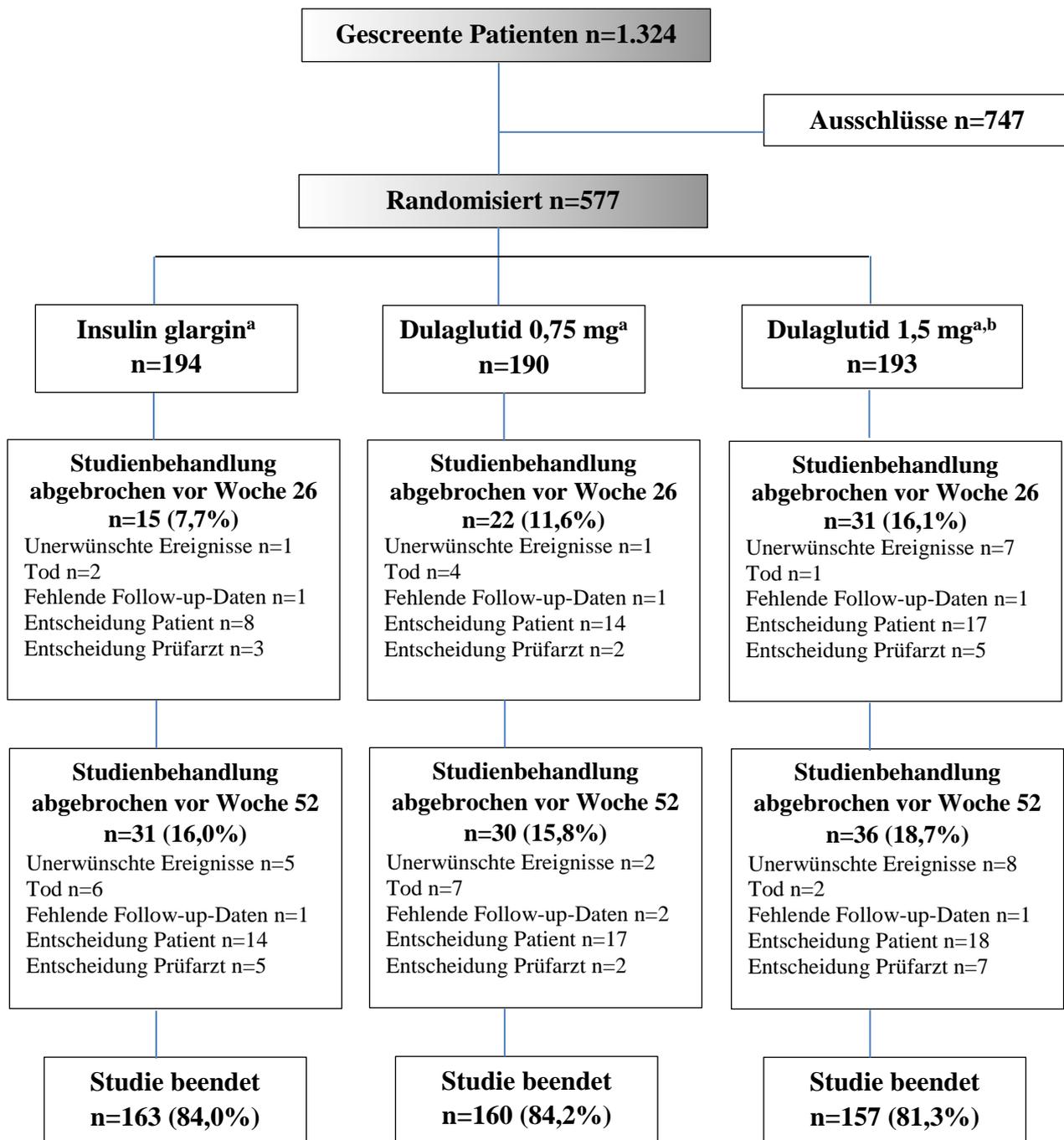
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Überlegenheitstest Dulaglutid 0,75 mg im Vergleich zu Insulin glargin.</li> </ul> <p>Bei der primären Analyse nach 26 (auch für die sekundäre Analyse nach 52 Wochen) kam ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) mit restricted Maximum Likelihood-Schätzung (REML), zur Anwendung. Das primäre MMRM enthielt als feste Effekte: Behandlung, Makroalbuminurie-Region, Ausgangswert Schweregrad CKD, Visite, Behandlung-Visite Interaktion, Ausgangswert HbA<sub>1c</sub> und log-transformierter Ausgangswert eGFR (innerhalb CKD Schweregrade). Modelbasierte Punktschätzer, 95%-KI und p-Werte wurden berechnet.</p> <p>Zusätzlich wurde der primäre Endpunkt anhand eines ANCOVA-Modells mit Imputation fehlender Werte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) getestet.</p> <p>Die kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkte (wie z. B. Gewicht, Nüchternplasmaglukose und 8-Punkt SMPG-Profil) wurden in gleicher Weise wie die primären Endpunkte mit einem MMRM (Gewicht mit ANCOVA-Modell) analysiert.</p> <p><u>Sicherheit/Verträglichkeit:</u></p> <p>Kategorische Sicherheits-/Verträglichkeitsdaten (z. B. Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen, Hypoglykämien) wurden, wie oben beschrieben, analysiert und gelistet sowie zusammengefasst. Für kontinuierliche Laborwerte wurde eine ANOVA mit Rängen verwendet und p-Werte für die Unterschiede zwischen Dulaglutid Dosierungen und Insulin glargin berichtet.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgenden Subgruppen wurden analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich oder weiblich)</li> <li>• Ausgangswert Altersgruppe (&lt;65 oder ≥65 Jahre)</li> <li>• Abstammung (weiß oder nicht-weiß)</li> <li>• Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch oder keine)</li> <li>• Land (Vereinigte Staaten im Vergleich zu Brasilien + Mexiko im Vergleich zu Europa [Ungarn, Polen, Rumänien, Spanien, Ukraine] + Südafrika)</li> <li>• Diabetesdauer seit Ausgangswert (&lt; Median Zeitspanne oder ≥ Median Zeitspanne)</li> <li>• Ausgangswert BMI (&lt; Median oder ≥ Median)</li> <li>• Antihyperglykämisches Regime bei Screening (Gruppe A: Insulin + OAD +/- Pramlintid oder Gruppe B: nur Insulin)</li> <li>• Ausgangswert CKD Kategorie (3a vs. 3b oder 4)</li> <li>• Makroalbuminurie (ja oder nein)</li> <li>• Ausgangswert Hämoglobin (&lt; Median oder ≥ Median)</li> <li>• Verabreichung Erythropoetin zum Ausgangswert (ja oder nein)</li> <li>• HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline (&lt; Median oder ≥ Median)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																																							
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																																								
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Insulin glargin: 194 Patienten Dulaglutid 0,75 mg: 190 Patienten Dulaglutid 1,5 mg: 193 Patienten</p> <p>b) Insulin glargin: 194 Patienten Dulaglutid 0,75 mg: 190 Patienten Dulaglutid 1,5 mg: 192 Patienten</p> <p>c) modifizierte Intention to Treat Population Insulin glargin: 186 Patienten Dulaglutid 0,75 mg: 180 Patienten Dulaglutid 1,5 mg: 183 Patienten</p> <p><b>Table GBDX.11.1. Summary of Analysis Populations</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Population</th> <th colspan="4">Number of Patients</th> </tr> <tr> <th>Glargine</th> <th>Dula 0.75</th> <th>Dula 1.5</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All Randomized</td> <td>194</td> <td>190</td> <td>193</td> <td>577</td> </tr> <tr> <td>Modified Intent-to-Treat</td> <td>186</td> <td>180</td> <td>183</td> <td>549</td> </tr> <tr> <td>Per-Protocol 1</td> <td>148</td> <td>123</td> <td>118</td> <td>389</td> </tr> <tr> <td>Per-Protocol 2</td> <td>137</td> <td>116</td> <td>113</td> <td>366</td> </tr> <tr> <td>Safety</td> <td>194</td> <td>190</td> <td>192</td> <td>576</td> </tr> <tr> <td>Completers</td> <td>163</td> <td>160</td> <td>157</td> <td>480</td> </tr> </tbody> </table> <p>Notes: Dula XX represents XX milligrams of dulaglutide once weekly. Patients may be counted in more than one category. Source: Table GBDX.10.2.</p>	Population	Number of Patients				Glargine	Dula 0.75	Dula 1.5	Total	All Randomized	194	190	193	577	Modified Intent-to-Treat	186	180	183	549	Per-Protocol 1	148	123	118	389	Per-Protocol 2	137	116	113	366	Safety	194	190	192	576	Completers	163	160	157	480
Population	Number of Patients																																								
	Glargine	Dula 0.75	Dula 1.5	Total																																					
All Randomized	194	190	193	577																																					
Modified Intent-to-Treat	186	180	183	549																																					
Per-Protocol 1	148	123	118	389																																					
Per-Protocol 2	137	116	113	366																																					
Safety	194	190	192	576																																					
Completers	163	160	157	480																																					
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Insulin glargin: 15 Abbrüche bis zur Woche 26 Unerwünschte Ereignisse n=1 Tod n=2 Fehlende Follow-up-Daten n=1 Entscheidung Patient n=8 Entscheidung Prüfarzt n=3</p> <p>Dulaglutid 0,75 mg: 22 Abbrüche bis zur Woche 26 Unerwünschte Ereignisse n=1 Tod n=4 Fehlende Follow-up-Daten n=1 Entscheidung Patient n=14 Entscheidung Prüfarzt n=2</p> <p>Dulaglutid 1,5 mg: 31 Abbrüche bis zur Woche 26 Unerwünschte Ereignisse n=7 Tod n=1 Fehlende Follow-up-Daten n=1 Entscheidung Patient n=17</p>																																							

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Entscheidung Prüfarzt n=5</p> <p>Insulin glargin:  31 Abbrüche bis zur Woche 52  Unerwünschte Ereignisse n=5  Tod n=6  Fehlende Follow-up-Daten n=1  Entscheidung Patient n=14  Entscheidung Prüfarzt n=5</p> <p>Dulaglutid 0,75 mg:  30 Abbrüche bis zur Woche 52  Unerwünschte Ereignisse n=2  Tod n=7  Fehlende Follow-up-Daten n=2  Entscheidung Patient n=17  Entscheidung Prüfarzt n=2</p> <p>Dulaglutid 1,5 mg:  36 Abbrüche bis zur Woche 52  Unerwünschte Ereignisse n=8  Tod n=2  Fehlende Follow-up-Daten n=1  Entscheidung Patient n=18  Entscheidung Prüfarzt n=7</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienaufnahme erster Patient: 15. August 2012  Letzter Patient Studie beendet: 20. Dezember 2016  Die Datenbank wurde validiert und für Analysen am 02. Februar 2017 geschlossen. Die Auswertungen der Tests zur Ermittlung der immunogenen Aktivität von Dulaglutid wurden noch nach dem primären Datenbankschluss durchgeführt und in diese am 16. März 2017 eingeschlossen.</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a: Nach CONSORT 2010.</p> <p>ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; AKI: akutes Nierenversagen; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Kovarianzanalyse; ANOVA: Varianzanalyse; BMI: Body Mass Index; CKD: Chronische Nierenerkrankung ; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COX-2: Cyclooxygenase-2; dL: Deziliter; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; ERB: Ethical Review Board; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium (End Stage Renal Disease); GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; IVRS/ IWRS: interaktives Sprach-/Web-Dialogsystem; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LBSS: Low Blood Sugar Survey; LOCF: Last Observation Carried Forward; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MEN: Multiple endokrine Neoplasie; mg: Milligramm; mL/min/1,73 m<sup>2</sup>: Milliliter/Minute/1,73 m<sup>2</sup>; mITT: Modifizierte Intention to Treat; mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule; mmol: Millimol; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; mol: Mol; NKF KDOQI: National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; NSAP: Nichtsteroidale Antiphlogistika; OAD: Orale(s) Antidiabetikum (Antidiabetika); pg: Pikogramm; PP: Per Protokoll; REML: Restricted Maximum Likelihood; RET: Rearranged during transfection; SAP: statistischer Analyseplan; SMPG: Blutzucker-Selbstmessung; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; UACR: Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio; ULN: Upper Limit of Normal; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; WHO: World Health Organization</p>

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



**a** Notfallmedikation erforderlich bei schweren, anhaltenden Hyperglykämien bis Woche 26: Insulin glargin n=1; Dulaglutid 0,75 mg n=10; Dulaglutid 1,5 mg n=11 (Daten zu glykämischer Wirksamkeit, Körpergewicht und Hypoglykämien wurden nach Notfallmedikation oder Abbruch der Studienmedikation zensiert)

Notfallmedikation erforderlich bei schweren, anhaltenden Hyperglykämien bis Woche 52: Insulin glargin n=3; Dulaglutid 0,75 mg n=10; Dulaglutid 1,5 mg n=12 (Daten zu glykämischer Wirksamkeit, Körpergewicht und Hypoglykämien wurden nach Notfallmedikation oder Abbruch der Studienmedikation zensiert)

**b** Ein Patient wurde nicht behandelt.

Abbildung 4-4: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)  
mg: Milligramm; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

**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 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

Studie: **H9X-MC-GBDX (AWARD-7)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
[22,30]	A
[31-32]	B
[25-29]	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/IWRS“, 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/IWRS“.

A-C

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-C

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-C

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** 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

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) 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 auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels „IVRS/IWRS“. 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 [17]. 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<sub>1c</sub>-Wert****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 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: Nicht-schwere symptomatische, bestätigte 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 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: Nächtliche 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.

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       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: 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 (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

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Nierenbezogene 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 zwar unverblindet erhoben, allerdings handelt es sich hierbei um Laborparameter (eGFR, Serumkreatinin) bzw. Ereignisse (Nierenersatztherapie), bei denen 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: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schilddrüsen-Neoplasien / Hyperplasien)****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

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-GBDX (AWARD-7) (Safety-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	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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
Blood and lymphatic system disorders	7 / 192 (3,6)	18 / 194 (9,3)	0,40 [0,17;0,94] 0,028 <sup>b</sup>	0,38 [0,15;0,93] 0,028 <sup>b</sup>	-0,055 [-0,104;-0,006] 0,027 <sup>c</sup>
Cardiac disorders	23 / 192 (12,0)	25 / 194 (12,9)	0,94 [0,56;1,60] 0,831 <sup>b</sup>	0,94 [0,51;1,72] 0,831 <sup>b</sup>	-0,007 [-0,073;0,058] 0,831 <sup>c</sup>
Eye disorders	12 / 192 (6,3)	11 / 194 (5,7)	1,10 [0,50;2,46] 0,807 <sup>b</sup>	1,11 [0,48;2,57] 0,807 <sup>b</sup>	0,006 [-0,042;0,053] 0,807 <sup>c</sup>
Gastrointestinal disorders	89 / 192 (46,4)	46 / 194 (23,7)	1,97 [1,47;2,64] <0,001 <sup>b</sup>	2,81 [1,82;4,35] <0,001 <sup>b</sup>	0,229 [0,136;0,321] <0,001 <sup>c</sup>
General disorders and administration site conditions	39 / 192 (20,3)	38 / 194 (19,6)	1,04 [0,70;1,54] 0,864 <sup>b</sup>	1,04 [0,63;1,72] 0,864 <sup>b</sup>	0,007 [-0,073;0,087] 0,864 <sup>c</sup>
Infections and infestations	74 / 192 (38,5)	88 / 194 (45,4)	0,85 [0,67;1,07] 0,170 <sup>b</sup>	0,75 [0,50;1,13] 0,170 <sup>b</sup>	-0,069 [-0,168;0,029] 0,168 <sup>c</sup>
Injury, poisoning and procedural complications	24 / 192 (12,5)	20 / 194 (10,3)	1,22 [0,70;2,13] 0,486 <sup>b</sup>	1,25 [0,67;2,35] 0,486 <sup>b</sup>	0,023 [-0,041;0,086] 0,485 <sup>c</sup>
Investigations	96 / 192 (50,0)	104 / 194 (53,6)	0,94 [0,77;1,13] 0,502 <sup>b</sup>	0,87 [0,58;1,30] 0,502 <sup>b</sup>	-0,034 [-0,134;0,065] 0,501 <sup>c</sup>
Metabolism and nutrition disorders	51 / 192 (26,6)	53 / 194 (27,3)	0,98 [0,71;1,36] 0,919 <sup>b</sup>	0,98 [0,62;1,54] 0,919 <sup>b</sup>	-0,005 [-0,092;0,083] 0,919 <sup>c</sup>
Musculoskeletal and connective tissue disorders	37 / 192 (19,3)	35 / 194 (18,0)	1,08 [0,71;1,63] 0,725 <sup>b</sup>	1,10 [0,66;1,84] 0,725 <sup>b</sup>	0,014 [-0,064;0,091] 0,724 <sup>c</sup>
Nervous system disorders	34 / 192 (17,7)	29 / 194 (14,9)	1,19 [0,76;1,87] 0,453 <sup>b</sup>	1,23 [0,72;2,11] 0,453 <sup>b</sup>	0,028 [-0,046;0,102] 0,453 <sup>c</sup>

Endpunkt	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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
Renal and urinary disorders	15 / 192 (7,8)	20 / 194 (10,3)	0,76 [0,40;1,44] 0,406 <sup>b</sup>	0,74 [0,37;1,50] 0,406 <sup>b</sup>	-0,024 [-0,081;0,033] 0,403 <sup>c</sup>
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	25 / 192 (13,0)	31 / 194 (16,0)	0,82 [0,50;1,33] 0,415 <sup>b</sup>	0,79 [0,45;1,39] 0,415 <sup>b</sup>	-0,029 [-0,100;0,041] 0,414 <sup>c</sup>
Skin and subcutaneous tissue disorders	17 / 192 (8,9)	21 / 194 (10,8)	0,81 [0,44;1,48] 0,492 <sup>b</sup>	0,79 [0,40;1,55] 0,492 <sup>b</sup>	-0,021 [-0,080;0,038] 0,490 <sup>c</sup>
Vascular disorders	28 / 192 (14,6)	37 / 194 (19,1)	0,76 [0,49;1,19] 0,233 <sup>b</sup>	0,72 [0,42;1,24] 0,233 <sup>b</sup>	-0,045 [-0,120;0,030] 0,236 <sup>c</sup>

b: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie

c: Cochran-Mantel-Haenszel-Test für ARR stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie

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.2: Unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term**

Endpunkt	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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
Anaemia	5 / 192 (2,6)	11 / 194 (5,7)	0,48 [0,17;1,33] 0,147 <sup>b</sup>	0,46 [0,16;1,35] 0,147 <sup>b</sup>	-0,029 [-0,069;0,010] 0,145 <sup>c</sup>
Back pain	10 / 192 (5,2)	7 / 194 (3,6)	1,47 [0,57;3,81] 0,421 <sup>b</sup>	1,50 [0,56;4,05] 0,421 <sup>b</sup>	0,017 [-0,024;0,058] 0,419 <sup>c</sup>
Blood creatinine increased	77 / 192 (40,1)	91 / 194 (46,9)	0,86 [0,68;1,08] 0,185 <sup>b</sup>	0,76 [0,51;1,14] 0,185 <sup>b</sup>	-0,067 [-0,167;0,032] 0,184 <sup>c</sup>
Constipation	12 / 192 (6,3)	6 / 194 (3,1)	2,06 [0,79;5,33] 0,128 <sup>b</sup>	2,11 [0,79;5,70] 0,128 <sup>b</sup>	0,033 [-0,010;0,075] 0,131 <sup>c</sup>
Cough	7 / 192 (3,6)	15 / 194 (7,7)	0,46 [0,19;1,10] 0,073 <sup>b</sup>	0,43 [0,17;1,10] 0,073 <sup>b</sup>	-0,042 [-0,088;0,003] 0,070 <sup>c</sup>
Decreased appetite	11 / 192 (5,7)	3 / 194 (1,5)	3,73 [1,06;13,13] 0,027 <sup>b</sup>	3,90 [1,07;14,15] 0,027 <sup>b</sup>	0,042 [0,005;0,079] 0,027 <sup>c</sup>
Diarrhoea	33 / 192 (17,2)	14 / 194 (7,2)	2,39 [1,32;4,30] 0,003 <sup>b</sup>	2,66 [1,38;5,14] 0,003 <sup>b</sup>	0,101 [0,036;0,166] 0,002 <sup>c</sup>
Dizziness	8 / 192 (4,2)	10 / 194 (5,2)	0,81 [0,33;2,00] 0,651 <sup>b</sup>	0,80 [0,31;2,07] 0,651 <sup>b</sup>	-0,010 [-0,052;0,032] 0,651 <sup>c</sup>
Glomerular filtration rate decreased	17 / 192 (8,9)	26 / 194 (13,4)	0,69 [0,41;1,19] 0,175 <sup>b</sup>	0,62 [0,31;1,24] 0,175 <sup>b</sup>	-0,040 [-0,098;0,018] 0,175 <sup>c</sup>
Hyperkalaemia	12 / 192 (6,3)	13 / 194 (6,7)	0,95 [0,45;2,03] 0,900 <sup>b</sup>	0,95 [0,42;2,16] 0,900 <sup>b</sup>	-0,003 [-0,052;0,045] 0,900 <sup>c</sup>
Hypertension	14 / 192 (7,3)	21 / 194 (10,8)	0,67 [0,35;1,28] 0,228 <sup>b</sup>	0,65 [0,32;1,32] 0,228 <sup>b</sup>	-0,035 [-0,093;0,022] 0,226 <sup>c</sup>

Endpunkt	Dulaglutid	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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
Hypoglycaemia	3 / 192 (1,6)	16 / 194 (8,2)	0,19 [0,06;0,64] 0,002 <sup>b</sup>	0,18 [0,05;0,62] 0,002 <sup>b</sup>	-0,067 [-0,109;-0,024] 0,002 <sup>c</sup>
Influenza	12 / 192 (6,3)	10 / 194 (5,2)	1,24 [0,55;2,79] 0,603 <sup>b</sup>	1,26 [0,53;2,98] 0,603 <sup>b</sup>	0,012 [-0,034;0,059] 0,603 <sup>c</sup>
Nasopharyngitis	11 / 192 (5,7)	12 / 194 (6,2)	0,91 [0,41;2,01] 0,822 <sup>b</sup>	0,91 [0,39;2,11] 0,822 <sup>b</sup>	-0,005 [-0,053;0,042] 0,821 <sup>c</sup>
Nausea	38 / 192 (19,8)	9 / 194 (4,6)	4,26 [2,12;8,53] <0,001 <sup>b</sup>	5,07 [2,38;10,80] <0,001 <sup>b</sup>	0,152 [0,088;0,216] <0,001 <sup>c</sup>
Oedema peripheral	11 / 192 (5,7)	15 / 194 (7,7)	0,74 [0,35;1,56] 0,423 <sup>b</sup>	0,72 [0,32;1,61] 0,423 <sup>b</sup>	-0,021 [-0,071;0,030] 0,422 <sup>c</sup>
Sinusitis	2 / 192 (1,0)	11 / 194 (5,7)	0,18 [0,04;0,80] 0,010 <sup>b</sup>	0,17 [0,04;0,77] 0,010 <sup>b</sup>	-0,047 [-0,083;-0,011] 0,010 <sup>c</sup>
Upper respiratory tract infection	8 / 192 (4,2)	20 / 194 (10,3)	0,41 [0,19;0,90] 0,021 <sup>b</sup>	0,38 [0,16;0,89] 0,021 <sup>b</sup>	-0,061 [-0,112;-0,010] 0,020 <sup>c</sup>
Urinary tract infection	14 / 192 (7,3)	21 / 194 (10,8)	0,68 [0,36;1,28] 0,228 <sup>b</sup>	0,65 [0,32;1,32] 0,228 <sup>b</sup>	-0,035 [-0,093;0,022] 0,227 <sup>c</sup>
Vomiting	26 / 192 (13,5)	9 / 194 (4,6)	2,93 [1,41;6,05] 0,002 <sup>b</sup>	3,22 [1,47;7,04] 0,002 <sup>b</sup>	0,090 [0,033;0,147] 0,002 <sup>c</sup>
Weight increased	9 / 192 (4,7)	16 / 194 (8,2)	0,57 [0,26;1,25] 0,154 <sup>b</sup>	0,55 [0,24;1,27] 0,154 <sup>b</sup>	-0,036 [-0,085;0,014] 0,155 <sup>c</sup>

b: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie  
c: Cochran-Mantel-Haenszel-Test für ARR stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie  
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	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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	9 / 192 (4,7)	15 / 194 (7,7)	0,61 [0,27;1,37] 0,228 <sup>b</sup>	0,59 [0,25;1,39] 0,228 <sup>b</sup>	-0,030 [-0,078;0,018] 0,224 <sup>c</sup>
Infections and infestations	9 / 192 (4,7)	14 / 194 (7,2)	0,65 [0,29;1,47] 0,298 <sup>b</sup>	0,63 [0,27;1,50] 0,298 <sup>b</sup>	-0,025 [-0,072;0,022] 0,295 <sup>c</sup>
Metabolism and nutrition disorders	6 / 192 (3,1)	14 / 194 (7,2)	0,43 [0,17;1,10] 0,068 <sup>b</sup>	0,41 [0,15;1,09] 0,068 <sup>b</sup>	-0,041 [-0,085;0,003] 0,065 <sup>c</sup>

b: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie  
c: Cochran-Mantel-Haenszel-Test für ARR stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie  
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	Insulin glargin	Dulaglutid vs. Insulin glargin		
	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
Hypoglycaemia	1 / 192 (0,5)	13 / 194 (6,7)	0,08 [0,01;0,58] 0,001 <sup>b</sup>	0,07 [0,01;0,57] 0,001 <sup>b</sup>	-0,062 [-0,099;-0,025] <0,001 <sup>c</sup>
b: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie c: Cochran-Mantel-Haenszel-Test für ARR stratifiziert nach Baseline CKD Kategorie 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 und Preferred Term

Endpunkt	Dulaglutid	Insulin glargin
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)
Subjects with $\geq 1$ Reported as Reason for Study Drug Discontinuation	22 / 192 (11,5)	7 / 194 (3,6)
Cardiac disorders	1 / 192 (0,5)	2 / 194 (1,0)
Acute myocardial infarction	0 / 192	1 / 194 (0,5)
Coronary artery disease	0 / 192	1 / 194 (0,5)
Heart valve incompetence	1 / 192 (0,5)	0 / 194
Eye disorders	0 / 192	0 / 194
Visual acuity reduced	0 / 192	0 / 194
Gastrointestinal disorders	12 / 192 (6,3)	0 / 194
Diarrhoea	5 / 192 (2,6)	0 / 194
Nausea	3 / 192 (1,6)	0 / 194
Vomiting	3 / 192 (1,6)	0 / 194
Pancreatitis acute	1 / 192 (0,5)	0 / 194
General disorders and administration site condition	1 / 192 (0,5)	0 / 194
Sudden death	1 / 192 (0,5)	0 / 194
Immune system disorders	0 / 192	0 / 194

Endpunkt	Dulaglutid	Insulin glargin
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)
Drug hypersensitivity	0 / 192	0 / 194
Infections and infestations	2 / 192 (1,0)	0 / 194
Cellulitis	1 / 192 (0,5)	0 / 194
Gastro-enteritis viral	1 / 192 (0,5)	0 / 194
Investigations	3 / 192 (1,6)	2 / 194 (1,0)
Blood creatinine increased	0 / 192	2 / 194 (1,0)
Glomerular filtration rate decreased	2 / 192 (1,0)	0 / 194
Lipase increased	0 / 192	0 / 194
Pancreatic enzymes increased	1 / 192 (0,5)	0 / 194
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 / 192	0 / 194
Rhabdomyolysis	0 / 192	0 / 194
Renal and urinary disorders	3 / 192 (1,6)	3 / 194 (1,5)
End stage renal disease	3 / 192 (1,6)	2 / 194 (1,0)
Acute kidney injury	0 / 192	1 / 194 (0,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal	0 / 192	0 / 194
Aspiration	0 / 192	0 / 194

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