

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dulaglutid (Trulicity®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 E

*Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit
erhöhtem kardiovaskulärem Risiko*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	13
Abkürzungsverzeichnis.....	17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik.....	30
4.2.1 Fragestellung.....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika der Studienpopulationen.....	39
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der betrachteten Endpunkte.....	39
4.2.5.2.2.1 Mortalität.....	39
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	40
4.2.5.2.2.3 Nebenwirkungen.....	50
4.2.5.2.3 Statistische Methoden.....	56
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	64
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	75
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	78
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	79
4.3.1.2.1.1 Demografische und klinische Charakteristika.....	89

4.3.1.2.1.2	Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren	93
4.3.1.2.1.3	Antihyperglykämische und kardiovaskuläre Begleitmedikation („SoC“) zu Baseline.....	96
4.3.1.2.1.4	Anpassung der antihyperglykämischen und kardiovaskulären Begleitmedikation („SoC“) Studienverlauf	101
4.3.1.2.1.5	Studienbeschreibung H9X-MC-GBDJ (REWIND)	126
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	132
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	132
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	136
4.3.1.3.1.1	Gesamtmortalität – RCT.....	136
4.3.1.3.1.2	Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität– RCT.....	141
4.3.1.3.1.3	Mikrovaskuläre Folgekomplikationen – RCT.....	162
4.3.1.3.1.4	Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache – RCT	181
4.3.1.3.1.5	HbA _{1c} -Wert – RCT.....	184
4.3.1.3.1.6	Frakturen - RCT.....	189
4.3.1.3.1.7	Cholelithiasis - RCT	192
4.3.1.3.1.8	Kognitive Funktion mittels MoCA – RCT	196
4.3.1.3.1.9	Kognitive Funktion mittels DSST – RCT	214
4.3.1.3.1.10	Erektile Funktion mittels IIEF – RCT	218
4.3.1.3.1.11	Unerwünschte Ereignisse– RCT.....	228
4.3.1.3.1.12	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse– RCT	230
4.3.1.3.1.13	Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse– RCT.....	232
4.3.1.3.1.14	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll – RCT.....	235
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	260
4.3.1.3.2.1	Ergebnisse für p-Werte der Interaktionstests aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND).....	261
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einer potentiellen Effektmodifikation aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)..	265
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	307
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	311
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	311
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	311
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	311
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	312
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	312
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	315
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	315
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	315
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	315
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	316
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	316
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	317
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	318

4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	318
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	318
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	318
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	318
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	319
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	320
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	320
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	320
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	322
4.4.2.1	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext	322
4.4.2.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	323
4.4.2.2.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	323
4.4.2.2.2	Reduktion des Risikos für makrovaskuläre Folgekomplikationen inkl. nicht-tödlicher Schlaganfälle	328
4.4.2.2.3	Reduktion des Risikos für mikrovaskuläre Folgekomplikationen inkl. Nephropathie	329
4.4.2.2.4	Reduktion des HbA _{1c} -Wertes ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko.....	330
4.4.2.2.5	Reduktion schwerwiegender immunvermittelter und allergischer/Überempfindlichkeits-Reaktionen.....	331
4.4.2.2.6	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	331
4.4.2.2.7	Fazit zum Zusatznutzen.....	332
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	334
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	334
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	334
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	334
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	335
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	335
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	336
4.7	Referenzliste.....	336
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		344
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		347
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		349
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		354
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		377
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		405
Anhang 4-G : Ergänzende Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND).....		440
Anhang 4-G.1 : Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class		441
Anhang 4-G.2 : Unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term		444
Anhang 4-G.3 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class....		462

Anhang 4-G.4 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term.....	464
Anhang 4-G.5 : Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term	466

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	23
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)	25
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	31
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND) – demografische und klinische Charakteristika vor Baseline	89
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND) – Herkunftsländer der Patienten vor Baseline	92
Tabelle 4-12: Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren vor Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)	93
Tabelle 4-13: Zusammenfassung kardiovaskulärer Vorerkrankungen vor Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND).....	95
Tabelle 4-14: Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)	96
Tabelle 4-15: Antihyperglykämische Begleitmedikation zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND).....	98
Tabelle 4-16: Antihyperglykämische Begleitmedikation nach Wirkstoffgruppen und Kombinationen zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)	98
Tabelle 4-17: Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND).....	102
Tabelle 4-18: Antihyperglykämische Begleitmedikation im Studienverlauf – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)	118

Tabelle 4-19: Patienten mit mindestens einer zusätzlichen antihyperglykämische Intervention* bis zum jeweiligen Messzeitpunkt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)	125
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“	137
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-25: „Gesamtmortalität“ nach Ursache aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität“	141
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3) (ohne stumme Myokardinfarkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-32: Ätiologie und Folgen aller adjudizierter Schlaganfälle (tödlich und nicht-tödlich)	152
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Revaskularisation (gesamt) bzw. Revaskularisation der Koronararterien, der Karotisarterien oder der peripheren Arterien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Mikrovaskuläre Folgekomplikationen“	162
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mikrovaskuläre Folgekomplikationen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Sensitivitätsanalyse „Nephropathie mit einer andauernden (bei zwei konsekutiven Berechnungen) $\geq 40\%$ -igen bzw. $\geq 50\%$ -igen Abnahme der eGFR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse „Verschlechterung der Nierenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache“	181
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „HbA _{1c} -Wert“	184
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „HbA _{1c} -Wert“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „HbA _{1c} -Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Frakturen“	189
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Frakturen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Frakturen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	190
Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Cholelithiasis“	192
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Cholelithiasis“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Cholelithiasis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Kognitive Funktion mittels MoCA“	196
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kognitive Funktion mittels MoCA“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-58: Rücklaufquoten zum Endpunkt „Kognitive Funktion mittels MoCA“	197
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA - Total MoCA Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Visuospatial/Executive Section Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA - Subskala Naming Section Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Attention (Total Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA - Subskala Attention (Digits Section Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Attention (Letters Section Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Attention (Serial 7 Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Language (Total Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Language (Repeat Section Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Language (Fluency Section Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA - Subskala Abstraction Section Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Delayed Recall Section Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Orientation Section Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Education Section Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-73: Ergebnisse Zusatzanalyse für „Kognitive Funktion mittels MoCA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	213
Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Kognitive Funktion mittels DSST“	214
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kognitive Funktion mittels DSST“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Tabelle 4-76: Rücklaufquoten zum Endpunkt „Kognitive Funktion mittels DSST“	215
Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels DSST“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Tabelle 4-78: Operationalisierung von „Erektile Funktion mittels IIEF“	218
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Erektile Funktion mittels IIEF“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-80: Rücklaufquoten zum Endpunkt „Erektile Funktion mittels IIEF“	220
Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Erektile Funktion mittels IIEF - Gesamtergebnis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	221
Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Erektile Funktion mittels IIEF – Erektile Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	222
Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Erektile Funktion mittels IIEF – Orgasmus-Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Erektile Funktion mittels IIEF – Sexuelles Verlangen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Erektile Funktion mittels IIEF– Befriedigung beim Geschlechtsverkehr“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225
Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Erektile Funktion mittels IIEF– Befriedigung Insgesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226
Tabelle 4-87: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	228
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-90: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“	230
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-93: Operationalisierung von „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“	232
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	232
Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	233
Tabelle 4-96: Operationalisierung von „Akute Pankreatitis“	235
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Akute Pankreatitis“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	236
Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Akute Pankreatitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	236
Tabelle 4-99: Operationalisierung von „Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse“	238
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	238
Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
Tabelle 4-102: Operationalisierung von „Krebserkrankungen“.....	240
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krebserkrankungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Tabelle 4-104: Ergebnisse für „Krebserkrankungen – Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	242
Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Krebserkrankungen – Pankreaskarzinom“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	243

Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Krebserkrankungen – Medulläres Schilddrüsenkarzinom und C-Zell-Hyperplasie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244
Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Krebserkrankungen – Schilddrüsenkarzinom“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244
Tabelle 4-108: Operationalisierung von „Schwere Hypoglykämien“	246
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwere Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	246
Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	247
Tabelle 4-111: Auftreten von „Schweren Hypoglykämien“ im Zeitverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248
Tabelle 4-112: Operationalisierung von „Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeits-Reaktionen“	249
Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeits-Reaktionen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	249
Tabelle 4-114: Ergebnisse für „Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeits-Reaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	250
Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Allergische und Überempfindlichkeitsreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
Tabelle 4-116: Operationalisierung von „Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse“	252
Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	252
Tabelle 4-118: Ergebnisse für „Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	253
Tabelle 4-119: Operationalisierung von „Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen“	254
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	255
Tabelle 4-122: Operationalisierung von „Schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse“	256
Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Tabelle 4-124: Ergebnisse für „Schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	257
Tabelle 4-125: Operationalisierung von „Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache“	258
Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	258

Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-128: Ergebnisse für p-Werte der Interaktionstests aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND).....	261
Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“	265
Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“	270
Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4)“	275
Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris“	280
Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g)“	283
Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „HbA _{1c} -Wert“ (Subgruppenmerkmal: Geschlecht) ...	286
Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „HbA _{1c} -Wert“ (Subgruppenmerkmal: OECD-Land)	289
Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Frakturen“	292
Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Kognitive Funktion mittels MoCA - Total MoCA Score“	295
Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – Body-Mass-Index“	298
Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut)“	299
Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Pankreaskarzinom“	300
Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schilddrüsenkarzinom“ (Subgruppenmerkmal: Diabetesdauer).....	301
Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schilddrüsenkarzinom“ (Subgruppenmerkmal: HbA _{1c} -Wert zu Baseline)	302

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/ Überempfindlichkeitsreaktionen“	303
Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse“ (Subgruppenmerkmal: Body-Mass-Index).....	304
Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse“ (Subgruppenmerkmal: OECD-Land)	305
Tabelle 4-146: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache"	306
Tabelle 4-147: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)	307
Tabelle 4-148: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	312
Tabelle 4-149: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	312
Tabelle 4-150: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	313
Tabelle 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	313
Tabelle 4-152: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	314
Tabelle 4-153: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	316
Tabelle 4-154: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	316
Tabelle 4-155: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	317
Tabelle 4-156: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	319
Tabelle 4-157: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)	323
Tabelle 4-158: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	334
Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)	377
Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND).....	406

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für eine neue antihyperglykämische Therapie ab Baseline - Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)	126
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtmortalität“	139
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“	144
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für „Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)“	145
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummer Myokardinfarkte)“	146
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“	146
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3) (ohne stumme Myokardinfarkte)“	148
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“	150
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für „Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“	151
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4)“	153
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“	155
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für „Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz“	156
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für „Revaskularisation (gesamt)“	159
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für „Revaskularisation der Koronararterien“	159
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für „Revaskularisation der Karotisarterien“	160
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für „Revaskularisation der peripheren Arterien“	160
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für „Kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt“	165
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für „Diabetische Retinopathie“	166
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für „Diabetische Retinopathie, welche eine Lasertherapie erfordert“	166
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für „Diabetische Retinopathie, welche eine Vitrektomie erfordert“	167
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für „Diabetische Retinopathie, welche eine Anti-VEGF-Therapie erfordert“	167
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für „Nephropathie“	168

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für „Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g)“	168
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für „Chronische Nierenersatztherapie“	169
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für „30%-ige Abnahme der eGFR“	169
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für „Nephropathie mit einer andauernden $\geq 40\%$ -igen Abnahme der eGFR“	172
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für „Andauernde $\geq 40\%$ -ige Abnahme der eGFR“ ...	173
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für „Nephropathie mit einer andauernden $\geq 50\%$ -igen Abnahme der eGFR“	174
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für „Andauernde $\geq 50\%$ -ige Abnahme der eGFR“ ...	175
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für „Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“	177
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für „Verschlechterung der Nierenfunktion“	178
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für „Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse“	180
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für „Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache“ ..	182
Abbildung 4-35: Zeitverlauf für „HbA _{1c} -Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für „Frakturen“	190
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für „Cholelithiasis“	194
Abbildung 4-38: Zeitverlauf für „Kognitive Funktion mittels MoCA - Total MoCA Score“	212
Abbildung 4-39: Zeitverlauf für „Kognitive Funktion mittels DSST“	217
Abbildung 4-40: Zeitverlauf für "Erektile Funktion mittels IIEF"	227
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“	233
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region - USA/Kanada“ des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“	266
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region - Südamerika“ des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“	267
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region – Europa/Südafrika“ des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“	268
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region – Asien-Pazifik“ des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“	269
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region - USA/Kanada“ des Endpunktes „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“	271
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region - Südamerika“ des Endpunktes „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“	272

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region - Europa/Südafrika“ des Endpunktes „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“	273
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region – Asien-Pazifik“ des Endpunktes „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“	274
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region – USA/Kanada“ des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4)“	276
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region – Südamerika“ des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4)“	277
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region – Europa/Südafrika“ des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4)“	278
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region – Asien-Pazifik“ des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4)“	279
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „eGFR - ≤ 60 mL/min/1,73 m ² “ des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris“	281
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „eGFR - > 60 mL/min/1,73 m ² “ des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris“	282
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „eGFR - ≤ 60 mL/min/1,73 m ² “ des Endpunktes „Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR > 300 mg/g)“	284
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „eGFR - > 60 mL/min/1,73 m ² “ des Endpunktes „Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR > 300 mg/g)“	285
Abbildung 4-58: Zeitverlauf für das Subgruppenmerkmal „Weiblich“ des Endpunktes „HbA _{1c} -Wert“	287
Abbildung 4-59: Zeitverlauf für das Subgruppenmerkmal „Männlich“ des Endpunktes „HbA _{1c} -Wert“	288
Abbildung 4-60: Zeitverlauf für das Subgruppenmerkmal „OECD-Land“ des Endpunktes „HbA _{1c} -Wert“	290
Abbildung 4-61: Zeitverlauf für das Subgruppenmerkmal „Nicht-OECD-Land“ des Endpunktes „HbA _{1c} -Wert“	291
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Alter – $<$ Median (66 Jahre)“ des Endpunktes „Frakturen“	293
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Alter – $\geq$ Median (66 Jahre)“ des Endpunktes „Frakturen“	294
Abbildung 4-64: Zeitverlauf für das Subgruppenmerkmal „Vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis - Ja“ des Endpunktes „Kognitive Funktion mittels MoCA - Total MoCA Score“	296

Abbildung 4-65: Zeitverlauf für das Subgruppenmerkmal „Vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis - Nein“ des Endpunktes „Kognitive Funktion mittels MoCA - Total MoCA Score“	297
Abbildung 4-66: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND) ..	404

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Konversionsenzym (Angiotensin Converting Enzyme)
AD	Alzheimer-Demenz
ADA	American Diabetes Association
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
AWARD	Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes
BMI	Body Mass Index
CABG	Koronararterien-Bypassoperation (Coronary Artery Bypass Graft)
CEC	Endpunkt-Bewertungskomitee (Clinical Endpoint Committee)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COX-2	Cyclooxygenase-2
CpSup	Bedingte Wahrscheinlichkeit der Überlegenheit (Conditional probability for Superiority)
CRO	Auftragsforschungsinstitut (Contract Research Organization)
CT	Computertomographie
CVOT	Kardiovaskuläre Langzeitstudie (Cardiovascular Outcome Trial)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dL	Deziliter
DMP	Disease Management Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
DSST	Digit Symbol Substitution Test
E	Gesamtzahl Ereignisse zum Zeitpunkt der Visite
ED	Einzeldosis
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)
GLP-1-RA	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)-Rezeptoragonist
HbA _{1c}	Glykosyliertes Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee (Independent Data Monitoring Committee)
IIEF	International Index of Erectile Function
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISAC	Unabhängiges Zentrum für statistische Analyse (Independent Statistical Analysis Center)
ITT	Intention to Treat
IVRS/IWRS	Interaktives Sprach-/Web-Dialogsystem (Interactive Voice Response System/Interactive Web-Response System)
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein
LEADER	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
µg	Mikrogramm
m	Anzahl der Patienten mit erster antihyperglykämischer Intervention
M	Anzahl der Patienten zu der jeweiligen Visite
m ²	Quadratmeter

Abkürzung	Bedeutung
MACE	Schweres kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event)
MDRD	Änderung der Ernährung bei Nierenerkrankungen (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
MID	Minimal Important Difference
min	Minute
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MMRM	Mixed-Model Repeated Measure
MMSE	Mini-Mental Status-Prüfung (Mini-Mental Status Exam)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
mol	Mol
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	Orale(s) Antidiabetikum (Antidiabetika)
OECD	Organisation for Economic Co-Operation and Development
OR	Odds Ratio
PCI	Koronarangioplastie (Percutaneous Coronary Intervention)
PDE-5	Phosphodiesterase-5
pg	Pikogramm
PT	Preferred Term
q. d.	1x täglich (quaque die)
q. wk.	1x wöchentlich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Abkürzung	Bedeutung
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)
SC	Steuerungs-Komitee (Steering Committee)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT 2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)
SoC	Standardtherapie (Standard of Care)
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
tgl.	Täglich
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UACR	Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio (Urine Albumin to Creatinine Ratio)
UK	United Kingdom
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
ULN	Upper Limit of Normal
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
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 4.1)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das Ziel der Nutzenbewertung in diesem Anwendungsgebiet ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Dulaglutid in der Mono- oder Kombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel und einer Standardtherapie (SoC)¹ (*Intervention*) bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko (*Patientenpopulation*), basierend auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien (RCT) (*Studientypen*), im Vergleich zu einer SoC¹ (*Vergleichstherapie*) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

Datenquellen

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

Im Zuge der systematischen Informationsbeschaffung wurden die bibliographischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und die Cochrane-Datenbank strukturiert und ggf. mit validierten Filtern durchsucht. Zudem wurde in den klinischen Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), PharmNet.Bund und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der World Health Organization (WHO) nach relevanten Studien recherchiert. Weiterhin wurden alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), und alle Studien, für die 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:

¹ SoC, bestehend aus einer patientenindividuellen antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard.

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 mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ^a	A1: Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2: Dulaglutid in der Mono- oder Kombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel gemäß Fachinformation und einer SoC ^b	A2: Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3: SoC ^b	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
a: gemäß [1-2] b: SoC, bestehend aus einer patientenindividuellen antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SoC: Standardtherapie		

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; Region; Abstammung; Körpergewicht; Body Mass Index [BMI]); Glykosyliertes Hämoglobin (HbA_{1c})-Wert; Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]; Alkohol- und Tabakkonsum; Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio [UACR]; Manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläres Risiko; Begleitmedikation) beschrieben. Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der in diesem Anwendungsgebiet betrachteten Endpunkte wurde berichtet bzw. dargelegt. Die statistische Auswertung der eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte, erfolgte analog zu den im Studienbericht prädefinierten Modellen. Lagen im Studienbericht keine präspezifizierten statistischen Modelle vor, wurden die Analysen unadjustiert durchgeführt. Dies war der Fall für alle dichotomen Sicherheits/Verträglichkeits-Endpunkte, für diese wurde das (jeweils unadjustierte) Relative Risiko (RR), (Peto-) Odds Ratio (OR) (jeweils Dulaglutid gegenüber Vergleichstherapie) und die Absolute Risikoreduktion (ARR) (Dulaglutid minus Vergleichstherapie bezogen auf die Anteile der Patienten mit Ereignis) inklusive jeweiliger 95%-Konfidenzintervalle (KI) und Signifikanztests dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Durch die systematische Informationsbeschaffung konnte die Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND)-Studie als einzige Studie identifiziert werden, die den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprach.

Die REWIND-Studie ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblind durchgeführte, multizentrische, internationale, Phase-III-Langzeitstudie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in welcher bei erwachsenen Patienten mit T2DM geprüft wurde, ob eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 Milligramm (mg) (1 x wöchentlich) in Kombination mit einer SoC¹ gegenüber einer SoC¹ bezüglich des Auftretens schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE)-3 überlegen ist. In die REWIND-Studie wurden Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko eingeschlossen.

Die REWIND-Studie ist aufgrund ihrer Größe (9.901 randomisierte Patienten), ihrer Dauer (mediane Behandlungszeit 5,2 Jahre) - bis dato die längste und größte Kardiovaskuläre Langzeitstudie (CVOT) mit Glukagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist (GLP-1-RA) - und ihrer besonders hohen methodischen Qualität sowie der adäquaten Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten für die Nutzenbewertung von Dulaglutid als relevant anzusehen. Die Ergebnisse der REWIND-Studie sind vor dem Hintergrund der eingeschlossenen Population auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Ergebnisse der REWIND-Studie sind erstmalig unter den CVOT mit GLP-1-RA für die Behandlung des breiten Patientenkollektivs der Menschen mit T2DM von Bedeutung, können auf die Mehrheit der T2DM-Patienten übertragen werden und liefern somit wichtige Evidenz, die über die bisher verfügbaren Daten aus kardiovaskulären Endpunktstudien zu GLP-1-RA hinausgeht.

In Tabelle 4-2 werden die Ergebnisse der REWIND-Studie zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid [N=4.949] vs. Placebo [N=4.952])
Mortalität	
Gesamtmortalität	HR: 0,90 [0,80;1,01]; p=0,067 (536 vs. 592 Patienten mit Ereignissen)
Morbidität	
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität	
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)	HR: 0,88 [0,79;0,99]; p=0,026 (594 vs. 663 Patienten mit Ereignissen)
Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)	HR: 0,91 [0,78;1,06]; p=0,211 (317 vs. 346 Patienten mit Ereignissen)
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummer Myokardinfarkte)	HR: 0,96 [0,79;1,16]; p=0,652 (205 vs. 212 Patienten mit Ereignissen)
Nicht-tödlicher Schlaganfall	HR: 0,76 [0,61;0,95]; p=0,017 (135 vs. 175 Patienten mit Ereignissen)
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	HR: 0,96 [0,79;1,15]; p=0,625 (223 vs. 231 Patienten mit Ereignissen)
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	HR: 0,76 [0,62;0,94]; p=0,010 (158 vs. 205 Patienten mit Ereignissen)
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4) ^b	HR: 0,91 [0,82;1,01]; p=0,088 (666 vs. 720 Patienten mit Ereignissen)
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	HR: 1,14 [0,84;1,54]; p=0,413 (88 vs. 77 Patienten mit Ereignissen)
Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz	HR: 0,93 [0,77;1,12]; p=0,456 (213 vs. 226 Patienten mit Ereignissen)
Revaskularisation (gesamt)	HR: 0,94 [0,81;1,08]; p=0,370 (365 vs. 387 Patienten mit Ereignissen)
Revaskularisation der Koronararterien	HR: 0,94 [0,80;1,10]; p=0,457 (298 vs. 314 Patienten mit Ereignissen)
Revaskularisation der Karotisarterien	HR: 0,61 [0,34;1,11]; p=0,104 (18 vs. 29 Patienten mit Ereignissen)
Revaskularisation der peripheren Arterien	HR: 1,10 [0,79;1,55]; p=0,571 (70 vs. 63 Patienten mit Ereignissen)

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid [N=4.949] vs. Placebo [N=4.952])
Mikrovaskuläre Folgekomplikationen	
Kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt	HR: 0,86 [0,79;0,93]; p<0,001 (1.099 vs. 1.241 Patienten mit Ereignissen)
Diabetische Retinopathie	HR: 1,24 [0,92;1,68]; p=0,156 (95 vs. 76 Patienten mit Ereignissen)
Diabetische Retinopathie, welche eine Lasertherapie erfordert	HR: 1,51 [0,98;2,31]; p=0,059 (53 vs. 35 Patienten mit Ereignissen)
Diabetische Retinopathie, welche eine Vitrektomie erfordert	HR: 1,45 [0,72;2,94]; p=0,302 (19 vs. 13 Patienten mit Ereignissen)
Diabetische Retinopathie, welche eine Anti- VEGF-Therapie erfordert	HR: 1,13 [0,75;1,69]; p=0,561 (50 vs. 44 Patienten mit Ereignissen)
Nephropathie	HR: 0,84 [0,77;0,91]; p<0,001 (1.042 vs. 1.200 Patienten mit Ereignissen)
Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g)	HR: 0,79 [0,72;0,88]; p<0,001 (691 vs. 847 Patienten mit Ereignissen)
Chronische Nierenersatztherapie	HR: 0,75 [0,39;1,44]; p=0,393 (16 vs. 21 Patienten mit Ereignissen)
≥30%-ige Abnahme der eGFR	HR: 0,89 [0,79;1,01]; p=0,072 (472 vs. 518 Patienten mit Ereignissen)
Andauernde ≥40%-ige Abnahme der eGFR^c	HR: 0,72 [0,59;0,87]; p<0,001 (182 vs. 248 Patienten mit Ereignissen)
Andauernde ≥50%-ige Abnahme der eGFR^c	HR: 0,61 [0,45;0,82]; p<0,001 (72 vs. 116 Patienten mit Ereignissen)
Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion	HR: 0,63 [0,41;0,97]; p=0,037 (34 vs. 53 Patienten mit Ereignissen)
Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse	HR: 0,63 [0,43;0,93]; p=0,021 (41 vs. 64 Patienten mit Ereignissen)
Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache	HR: 0,96 [0,90;1,02]; p=0,183 (2.062 vs. 2.108 Patienten mit Ereignissen)
HbA_{1c}-Wert (Monat 60)	MWD: -0,51 [-0,57;-0,45]; p<0,001 Hedges' g: -0,40 [-0,45;-0,36]
Frakturen	HR: 1,02 [0,86;1,21]; p=0,802 (277 vs. 269 Patienten mit Ereignissen)
Cholelithiasis	HR: 1,12 [0,88;1,44]; p=0,350 (137 vs. 119 Patienten mit Ereignissen)
Kognitive Funktion mittels MoCA (Total MoCA Score, Monat 60)	MWD: 0,07 [-0,10;0,23]; p=0,438
Kognitive Funktion mittels DSST (Monat 60)	MWD: 0,42 [-0,18;1,01]; p=0,172
Erektile Funktion mittels IIEF (Gesamtscore, Monat 60)	MWD: 0,98 [-0,25;2,21]; p=0,118

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid [N=4.949] vs. Placebo [N=4.952])
Nebenwirkungen	
Unerwünschte Ereignisse ^a	RR: 1,01 [1,00;1,02]; p=0,113 (4.575 vs. 4.535 Patienten mit Ereignissen)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,97 [0,93;1,02]; p=0,238 (1.997 vs. 2.056 Patienten mit Ereignissen)
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 1,46 [1,26;1,68]; p<0,001 (434 vs. 298 Patienten mit Ereignissen)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll	
Akute Pankreatitis	Peto OR: 1,69 [0,95;3,02]; p=0,076 (29 vs. 17 Patienten mit Ereignissen)
Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse ^d	RR: 1,03 [0,80;1,32]; p=0,840 (120 vs. 117 Patienten mit Ereignissen)
Krebserkrankungen	
Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut)	RR: 1,04 [0,93;1,16]; p=0,530 (540 vs. 521 Patienten mit Ereignissen)
Pankreaskarzinom	Peto OR: 1,45 [0,68;3,09]; p=0,334 (16 vs. 11 Patienten mit Ereignissen)
Medulläres Schilddrüsenkarzinom und C-Zell-Hyperplasie	Peto OR: 7,39 [0,15;372,61]; p=0,500 (1 vs. 0 Patienten mit Ereignissen)
Schilddrüsenkarzinom	Peto OR: 1,57 [0,78;3,19]; p=0,207 (19 vs. 12 Patienten mit Ereignissen)
Schwere Hypoglykämien	RR: 0,91 [0,63;1,29]; p=0,584 (57 vs. 63 Patienten mit Ereignissen)
Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeits-Reaktionen	Peto OR: 0,42 [0,20;0,89]; p=0,023 (8 vs. 20 Patienten mit Ereignissen)
Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse	Peto OR: 0,63 [0,39;1,02]; p=0,062 (25 vs. 40 Patienten mit Ereignissen)
Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen	RR: 1,13 [0,94;1,37]; p=0,205 (217 vs. 192 Patienten mit Ereignissen)
Schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse	RR: 0,90 [0,67;1,21]; p=0,497 (84 vs. 93 Patienten mit Ereignissen)
Therapieabbruch jeglicher Ursache	RR: 0,96 [0,90;1,01]; p=0,105 (1.617 vs. 1.694 Patienten mit Ereignissen)

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid [N=4.949] vs. Placebo [N=4.952])
a: 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. b: Unterscheidet sich gegenüber „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“ nur bezüglich der zusätzlichen Komponente „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“. Die gemeinsamen Komponenten werden hier nicht erneut dargestellt. c: Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.4). d: Ergebnisse zu gastrointestinalen Ereignissen nach System Organ Class und Preferred Term können – unabhängig vom Schweregrad – Anhang 4-G entnommen werden. DSST: Digit Symbol Substitution Test; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; IIEF: International Index of Erectile Function; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; mg/g: Milligramm/Gramm; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; MWD: Mittelwert-differenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UACR: Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor	

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 REWIND-Studie die folgenden statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC¹:

- Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt (MACE-3):
Hazard Ratio (HR): 0,88 [0,79;0,99]; p=0,026
- Nicht-tödlicher Schlaganfall: HR: 0,76 [0,61;0,95]; p=0,017
- Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich): HR: 0,76 [0,62;0,94]; p=0,010
- Kombiniertes mikrovaskuläres Endpunkt: HR: 0,86 [0,79;0,93]; p<0,001
- Nephropathie: HR: 0,84 [0,77;0,91]; p<0,001
- Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/Gramm [g]): HR: 0,79 [0,72;0,88]; p<0,001
- Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion: HR: 0,63 [0,41;0,97]; p=0,037
- Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse:
HR: 0,63 [0,43;0,93]; p=0,021

- HbA_{1c}-Wert (Monat 60): Mittelwertdifferenz (MWD): -0,51 [-0,57;-0,45]; p<0,001; Hedges' g: -0,40 [-0,45;-0,36]
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse: RR: 1,46 [1,26;1,68]; p<0,001
- Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeits-Reaktionen: Peto OR: 0,42 [0,20;0,89]; p=0,023

In der Gesamtschau aller statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dulaglutid in Kombination mit einer SoC¹ und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in der REWIND-Studie zeigten sich Vorteile bezüglich einer Reduktion des Risikos schwerer makro- (Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse bzw. nicht-tödlicher Schlaganfälle bzw. Schlaganfälle [tödlich und nicht-tödlich]) und mikrovaskulärer Folgekomplikationen (kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt; kombinierter Endpunkt Nephropathie; Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g); andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion; andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse). Zudem wurde der HbA_{1c}-Wert unter Dulaglutid statistisch signifikant und klinisch relevant stärker gesenkt als unter Placebo, bei vergleichbar niedrigem Hypoglykämierisiko. Es ergab sich für Dulaglutid weiterhin ein Vorteil bezüglich schwerwiegender immunvermittelter und allergischer/Überempfindlichkeits-Reaktionen und ein Nachteil bezüglich Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse. Vor dem Hintergrund der hier vorliegenden Betrachtung des langfristigen Sicherheits-/Verträglichkeitsprofils von Dulaglutid ist es nicht sachgerecht, die Vorteile von Dulaglutid bezüglich schwerer Folgekomplikationen wegen Therapieabbrüchen (hauptsächlich aufgrund vorübergehender gastrointestinaler Ereignisse), die langfristig vergleichbar häufig wie unter Placebo + SoC¹ auftreten, abzustufen.

Insgesamt ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Dulaglutid in Kombination mit einer SoC² gegenüber der zVT bei erwachsenen Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. In die REWIND-Studie wurden Patienten mit allen in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Dulaglutid-Therapieregimen eingeschlossen (Mono- und Kombinationstherapie). Gemäß Spruchpraxis des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in vergleichbaren Fällen und wie z.B. in den Tragenden Gründen von Sitagliptin, Empagliflozin und Semaglutid beschrieben, ist die gesamte Studienpopulation bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Daher gilt dieser Zusatznutzen für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Anwendungsgebiete für erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und für alle betrachteten Subgruppen. Aufgrund der Größe, Dauer und besonders hohen methodischen Qualität der REWIND-Studie handelt es sich hierbei um einen Beleg eines Zusatznutzens.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Ziel der Nutzenbewertung in diesem Anwendungsgebiet ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Dulaglutid in der Mono- oder Kombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel und einer SoC² (*Intervention*) bei erwachsenen Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko (*Patientenpopulation*), basierend auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien (*Studientypen*), im Vergleich zu einer SoC² (*Vergleichstherapie*) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

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

² SoC, bestehend aus einer patientenindividuellen antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard.

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 mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ^a	A1: Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2: Dulaglutid in der Mono- oder Kombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel gemäß Fachinformation und einer SoC ^b	A2: Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3: SoC ^b	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
a: Gemäß [1-2] b: SoC, bestehend aus einer patientenindividuellen antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SoC: Standardtherapie		

Patientenpopulation

Trulicity® ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. der Fachinformation (FI) [3].

Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko stellen ein relevantes und breites Patientenkollektiv innerhalb des Anwendungsgebietes T2DM dar (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1 bzw. dort „Zusammenhang von Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen“ und Abschnitt 3.2.2).

Im vorliegenden Modul 4E werden daher nur solche Studien berücksichtigt, die den Effekt von Dulaglutid bei erwachsenen Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko untersuchen.

Intervention

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

Wie in den anderen kardiovaskulären Langzeitstudien in der Indikation T2DM sollte die Intervention (hier Dulaglutid) zusätzlich zu einer so genannten SoC eingesetzt werden. SoC bedeutet hier eine antidiabetische und kardiovaskuläre patientenindividuelle Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard.

Vergleichstherapie

Analog zu den Nutzenbewertungen von Empagliflozin, Sitagliptin, Saxagliptin und Semaglutid [4-7] sowie der Bewertung der LEADER-Studie des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Liraglutid [8] und entsprechend der Spruchpraxis des G-BA bezüglich der Anerkennung der Vergleichstherapie „SoC“ bei CVOT in der Indikation T2DM werden Studien eingeschlossen, in denen Patienten im Vergleichsarm mit der SoC und Placebo behandelt wurden. SoC bedeutet hier eine antidiabetische und kardiovaskuläre patientenindividuelle Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard. Somit stellt eine SoC² plus Placebo in dem vorliegenden Anwendungsgebiet eine zVT dar.

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 Europäischen 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), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer 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-E):

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)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ 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.

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ 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.

⁵ 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
- Region
- Abstammung
- Körpergewicht
- BMI
- HbA_{1c}-Wert
- eGFR
- Alkohol- und Tabakkonsum
- UACR
- Kardiovaskuläres Risiko
- Begleitmedikation
- Herkunftsländer der Patienten

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der betrachteten Endpunkte

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. Alle während der Studie gemeldeten Todesfälle wurden unabhängig davon, ob sie als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet wurden, von einem verblindeten, unabhängigen externen Endpunkt-Bewertungskomitee (CEC) bezüglich der Todesursache adjudiziert und als Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache bzw. als Tod aufgrund einer

nicht-kardiovaskulären Ursache kategorisiert. Hierdurch ergibt sich für diesen Endpunkt eine erhöhte Validität.

Operationalisierung

- Anzahl der Todesfälle jeglicher Ursache während der Studie.
- Der Endpunkt wurde analysiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses nach Randomisierung; die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein.
- Für die Analysen der Gesamtmortalität wurden die Patienten zum Zeitpunkt der finalen Visite, sofern der Patient nachweislich noch gelebt hat, zensiert. Sofern der Patient die Studie vorzeitig abbrach, erfolgte die Zensierung zu dem Datum, von dem der Prüfarzt ermitteln konnte, dass der Patient noch gelebt hat.

4.2.5.2.2 Morbidität

Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität

Patientenrelevanz

Die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität („kardiovaskuläre Mortalität“; „Reduktion kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität“; bei bestehendem kardiovaskulärem Risiko insbesondere: „kardiovaskuläre Ereignisse (u.a. Schlaganfall, Herzinfarkt, transiente ischämische Attacke, kardiale Ischämie, Mikro- und Makroangiopathien)“ [9]) wurde im G-BA Beratungsgespräch als ein patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt [9].

Validität

Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse (siehe nachfolgend) wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten CEC adjudiziert. Hierdurch ergibt sich für diesen Endpunkt eine erhöhte Validität.

Operationalisierung

- Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt (MACE-3) bestehend aus folgenden Komponenten:
 - o Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)
 - o Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummer Myokardinfarkte)
 - o Nicht-tödlicher Schlaganfall.

- Zu Sensitivitätsanalysen siehe 4.2.5.4
- Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt (MACE-4) bestehend aus folgenden Komponenten:
 - Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)
 - Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummer Myokardinfarkte)
 - Nicht-tödlicher Schlaganfall
 - Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris.
- Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)
- Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)
- Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris
- Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz
- Revaskularisation (gesamt) bzw. Revaskularisation der Koronararterien, der Karotisarterien oder der peripheren Arterien
- Die Endpunkte wurden analysiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses nach Randomisierung; die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein.
- Für alle Analysen wurden die Patienten zum Zeitpunkt der finalen Visite, zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs oder zum Zeitpunkt des Todes (bzw. nicht-kardiovaskulär bedingten Todes im Falle von MACE-3 und MACE-4) zensiert, je nachdem, welches dieser Ereignisse als erstes stattfand. Das Datum der Zensierung wurde für alle Patienten verwendet, bei denen das infrage kommende Endpunktereignis nicht stattfand.

Mikrovaskuläre Folgekomplikationen

Patientenrelevanz

Mikrovaskuläre Folgekomplikationen („Folgeschäden und Symptome der Erkrankung (z. B. Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie“ [9])) wurde im G-BA Beratungsgespräch als ein patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt [9].

Validität

Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse wurden zum einen als Laborwerte erfasst (z. B. $\geq 30\%$ -ige Abnahme der eGFR bzw. auch $\geq 40\%$ -ige oder $\geq 50\%$ -ige Abnahme der eGFR aufgrund der stärkeren Evidenz hierzu [14] [siehe Abschnitt 4.2.5.4]), zum anderen durch eindeutig zu identifizierende therapeutische Maßnahmen (z. B. Vitrektomie oder Nierenersatztherapie) klassifiziert bzw. erhoben. Somit gilt dieser Endpunkt als valide.

Die Operationalisierung des für das vorliegende Dossier ausgewerteten Endpunkts „Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ wurde bereits vom IQWiG bzw. G-BA akzeptiert und für die Nutzenbewertung berücksichtigt und gilt somit ebenfalls als valide [7-8].

Operationalisierung

- Kombiniertes mikrovaskuläres Endpunkt bestehend aus folgenden Komponenten:
 - o Diabetische Retinopathie wie im Studienprotokoll spezifiziert bestehend aus folgenden Komponenten:
 - Diabetische Retinopathie, welche eine Lasertherapie erfordert
 - Diabetische Retinopathie, welche eine Vitrektomie erfordert
 - Diabetische Retinopathie, welche eine Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Therapie erfordert.
 - o Nephropathie bestehend aus folgenden Komponenten:
 - Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR > 300 mg/g)
 - Chronische Nierenersatztherapie
 - $\geq 30\%$ -ige Abnahme der eGFR.
 - o Zu Sensitivitätsanalysen siehe 4.2.5.4.
- Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion definiert als andauernde (in zwei konsekutiven Messungen) Verdopplung des Serum-Kreatinins im Vergleich zum

Ausgangswert und andauernde (bei zwei konsekutiven Berechnungen) $\text{eGFR} \leq 45 \text{ mL/Minute (min)/1,73 Quadratmeter (m}^2\text{)}$.

- Zu Sensitivitätsanalysen siehe 4.2.5.4.
- Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse definiert als andauernde (in zwei konsekutiven Messungen) Verdopplung des Serum-Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert und andauernde (bei zwei konsekutiven Berechnungen) $\text{eGFR} \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ oder Notwendigkeit einer chronischen Dialyse⁶.
- Die Endpunkte wurden analysiert als Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses nach Randomisierung; die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein.
- Für alle Analysen wurden die Patienten zum Zeitpunkt der finalen Visite, zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert, je nachdem, welches dieser Ereignisse als erstes stattfand. Das Datum der Zensierung wurde für alle Patienten verwendet, bei denen das infrage kommende Endpunktereignis nicht stattfand.

Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache

Patientenrelevanz

Hospitalisierungen wurden im G-BA Beratungsgespräch als ein patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt [9].

Validität

Die diesem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse unterliegen keiner subjektiven Interpretation (erfolgte Hospitalisierung) und der Endpunkt gilt somit als valide.

⁶ Patienten mit einer chronischen Dialyse gemäß Angabe des Prüfarztes auf dem Prüfbogen oder erfasst als unerwünschtes Ereignis mit den MedDRA Preferred Terms „Dialyse“, „Einsetzen eines Dialysegeräts“, „Hämodialyse“, „Hämofiltration“, „Peritonealdialyse“, „Kontinuierliche Hämodiafiltration“ oder „Verwendung einer künstlichen Niere“.

Operationalisierung

- Definiert als Hospitalisierung jeglicher Ursache.
- Der Endpunkt wurde analysiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses nach Randomisierung; die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein.
- Für alle Analysen wurden die Patienten zum Zeitpunkt der finalen Visite, zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert, je nachdem, welches dieser Ereignisse als erstes stattfand. Das Datum der Zensierung wurde für alle Patienten verwendet, bei denen das infrage kommende Endpunktereignis nicht stattfand.

HbA_{1c}-Wert

Patientenrelevanz

Der Erfolg der Diabetesbehandlung wird vor allem am HbA_{1c}-Wert gemessen, der als Parameter der Blutglukosekontrolle über die vorangegangenen acht bis zwölf Wochen allgemein akzeptiert ist [15-16]. In der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)-Studie konnte gezeigt werden, dass ein reduzierter HbA_{1c}-Wert mit einem geringeren Risiko für mikrovaskuläre und makrovaskuläre Folgeerkrankungen assoziiert ist [17]. Eine optimale Blutglukoseeinstellung, gemessen an dem längerfristigen Parameter HbA_{1c}, stellt daher einen bedeutsamen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Diese Daten werden auch gestützt durch eine schwedische Registerstudie [18], die den HbA_{1c}-Wert als wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse und für die Gesamtmortalität bei T2DM ausgemacht hat.

Die Patientenrelevanz wird noch erhöht, wenn eine effektive glykämische Kontrolle unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere von 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 ist⁷.

Validität

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

⁷ In [19] wurde für eine statistisch signifikant und relevant stärkere HbA_{1c}-Wertsenkung bei gleichzeitig keinem auffälligen Unterschied bezüglich schwerer Hypoglykämien ein eingeschränkter Hinweis auf eine Überlegenheit der betreffenden antidiabetischen Therapie abgeleitet.

Operationalisierung

- Änderung des HbA_{1c}-Wertes zwischen Baseline und 7 Messzeitpunkten (3, 12, 24, 36, 48, 60, 72) (Mixed Model Repeated Measure [MMRM], siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
- Die Bestimmung der HbA_{1c}-Werte erfolgte im lokalen Labor des Studienzentrums.
- Die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert zu Baseline und mindestens einem post-Baseline HbA_{1c}-Wert ein.

Frakturen

Patientenrelevanz

Frakturen wurden bereits in anderen Verfahren der frühen Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA berücksichtigt [20-21].

Validität

Die Erfassung dieses Endpunkts unterliegt keiner subjektiven Interpretation (jegliche klinisch oder radiologisch erkennbare Fraktur) und ist somit als valide anzusehen.

Operationalisierung

- Jeglicher klinisch oder radiologisch erkennbare Knochenbruch.
- Der Endpunkt wurden analysiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses nach Randomisierung; die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein.
- Für alle Analysen wurden die Patienten zum Zeitpunkt der finalen Visite, zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert, je nachdem, welches dieser Ereignisse als erstes stattfand. Das Datum der Zensierung wurde für alle Patienten verwendet, bei denen das infrage kommende Endpunktereignis nicht stattfand.

Cholelithiasis

Patientenrelevanz

Eine Cholelithiasis wurden bereits in anderen Verfahren der frühen Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA berücksichtigt [20,22].

Validität

Die Erfassung dieses Endpunkts unterliegt keiner subjektiven Interpretation (eindeutige Diagnose durch bildgebende Verfahren) und ist somit als valide anzusehen.

Operationalisierung

- Erste neue Diagnose einer Cholelithiasis nach Randomisierung, bestätigt z. B. durch Ultraschall oder Computertomographie (CT)-Scan.
- Der Endpunkt wurde analysiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses nach Randomisierung.
- Die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein, die vor der Randomisierung keine Cholezystektomie in der Anamnese hatten.
- Für alle Analysen wurden die Patienten zum Zeitpunkt der finalen Visite, zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert, je nachdem, welches dieser Ereignisse als erstes stattfand. Das Datum der Zensierung wurde für alle Patienten verwendet, bei denen das infrage kommende Endpunktereignis nicht stattfand.

Kognitive Funktion mittels „Montreal Cognitive Assessment (MoCA)“

Patientenrelevanz

Die kognitive Funktion wurde im G-BA Beratungsgespräch als ein möglicher patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt [9].

Validität

Der MoCA ist ein kurzer, ca. 10-minütiger Test zur Ermittlung einer milden kognitiven Einschränkung. Es werden die kognitiven Domänen „Aufmerksamkeit und Konzentration“, „exekutive Aufgaben“, „Erinnerung“, „Sprache“, „visuokonstruktive Fähigkeiten“, „konzeptionelles Denken“, „Rechnen“ und „Orientierung“ bewertet. Die mögliche Gesamtpunktzahl (MoCA - Gesamtscore) beträgt 30 Punkte, ein Punktwert von mindestens 26 wird als „normale“ kognitive Funktion gewertet. Es wurde gezeigt, dass der MoCA dem standardisierten Mini-Mental Status-Prüfung (MMSE) beim Nachweis leichter kognitiver Beeinträchtigungen bei Patienten mittleren Alters und bei älteren Patienten mit T2DM überlegen ist [23]. Die kognitive Funktion ist ein wichtiger, patientenrelevanter Endpunkt bei T2DM, da sich gezeigt hat, dass T2DM ein potenzieller Risikofaktor für das Fortschreiten einer leichten kognitiven Störung hin zu einer Alzheimer-Demenz (AD) ist, hervorgerufen durch die vaskuläre Dysfunktion sowie den oxidativen und entzündlichen Stress [24]. Viele kognitive Funktionen wie Lernen und Gedächtnis, geistige Flexibilität und geistige Geschwindigkeit haben sich bei Patienten mit T2DM ebenfalls als beeinträchtigt erwiesen [25]. Einige

epidemiologische Studien zeigten, dass T2DM ein Risikofaktor für die Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen und Demenz ist, einschließlich AD [26-27]. Der MoCA stellt somit ein valides Messinstrument mit hoher Test-Retest-Reliabilität und guter interner Konsistenz dar [28]. In der REWIND-Studie waren für den MoCA, neben der Auswertung als kontinuierliche Variable, Responderanalysen mit dem Schwellenwert 26⁸ vorgesehen (≥ 26 für normale kognitive Funktion vs. < 26 für milde kognitive Einschränkung) [29]. Die Responderanalysen werden im vorliegenden Dossier als ergänzend zu betrachtende Zusatzanalyse dargestellt.

Operationalisierung

- Evaluation der kognitiven Funktion zur Erkennung eines kognitiven Leistungsverlustes mithilfe des MoCA-Tests. Die kognitiven Aspekte Aufmerksamkeit und Konzentration, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache, visuokonstruktive Fähigkeiten, konzeptionelles Denken, Rechnen und Orientation werden inhaltlich vom MoCA Test erfasst.
- Zur Auswertung oben genannter Aspekte werden die folgenden (Sub-)Scores erfasst und dargestellt:
 - Total MoCA Score (MoCA - Gesamtscore)
 - Visuospatial/Executive Section Score (Visuokonstruktive Fähigkeiten)
 - Naming Section Score (Benennung)
 - Attention (Total Score) (Aufmerksamkeit Gesamtergebnis)
 - Attention (Digits Section Score) (Aufmerksamkeit Zahlen)
 - Attention (Letters Section Score) (Aufmerksamkeit Buchstaben)
 - Attention (Serial 7 Score) (Aufmerksamkeit 7er Reihe)
 - Language (Total Score) (Sprache Gesamtscore)
 - Language (Repeat Section Score) (Sprache Satzwiederholung)
 - Language (Fluency Section Score) (Sprache Wortgewandtheit)
 - Abstraction Section Score (Abstraktion)
 - Delayed Recall Section Score (Erinnerung [verzögerter Abruf])
 - Orientation Section Score (Orientierung)

⁸ Für Korea wurde ein Schwellenwert in Höhe von 23 verwendet.

o Education Section Score (Bildung).

- Eine höhere Punktzahl bedeutet eine bessere Funktion. Ergebnisse ≥ 26 Punkte (max. 30 Punkte) zeigen keine Einschränkung der kognitiven Fähigkeit (Normalbereich).
- Messung der Änderung zum Ausgangswert nach 24 und 60 Monaten (MMRM, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
- Zusatzanalyse: Anteil Patienten unterhalb des Grenzwertes für normale kognitive Funktion (definiert als leichte kognitive Dysfunktion [MoCA-Total Score < 26]).
- Das MMRM bezieht alle randomisierten Patienten mit einem MoCA-Wert zu Baseline und mindestens einem post-Baseline MoCA-Wert ein. Die Zusatzanalyse bezieht pro Messzeitpunkt alle randomisierten Patienten mit einem MoCA-Wert ein.

Kognitive Funktion mittels „Digit Symbol Substitution Test“ (DSST)

Patientenrelevanz

Die kognitive Funktion wurde im G-BA Beratungsgespräch als ein möglicher patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt [9].

Validität

Der DSST misst die kognitive Funktion des Patienten, indem die Aufmerksamkeit und die psychomotorische Geschwindigkeit getestet werden. Der Patient erhält eine Vorgabe in Form einer Zahlenreihe von 1 bis 9, bei der jeder Zahl ein bestimmtes Symbol zugeordnet ist. Unterhalb dieser Zahlen-Symbol-Kombination ist eine zufällige Reihe der zuvor aufgeführten Symbole aufgelistet. Der Patient wird aufgefordert, den aufgeführten Symbolen die entsprechende Zahl aus der Vorgabe zuzuordnen. Dabei sollen innerhalb von 120 Sekunden so viele korrekte Zuordnungen erfolgen wie möglich. Der DSST-Score wird berechnet als die Anzahl der korrekten Zuordnungen von Zahl und Symbol. Weiterhin wird die Anzahl der benötigten Versuche erfasst [30]. Der DSST, als Ergänzung zum MoCA, wird als aussichtsreich bezüglich des Screenings auf kognitive Verschlechterungen bei T2DM beschrieben [31]. Der DSST stellt ein valides, sensibles und weit verbreitetes Messinstrument dar [32]. Angaben zu einer Minimal Important Difference (MID) liegen nicht vor.

Operationalisierung

- Evaluierung der kognitiven Funktion anhand des DSST. Dieser dient der Beurteilung von Aufmerksamkeit und psychomotorischer Geschwindigkeit.
- Bewertung erfolgt anhand der Anzahl der richtig zugeordneten Symbole. Die Anzahl der Versuche wird ebenfalls aufgezeichnet.

- Messung der Änderung zum Ausgangswert nach 24 und 60 Monaten (MMRM, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).
- Eine höhere Punktzahl bedeutet eine bessere Funktion.
- Die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten mit einem DSST-Wert zu Baseline und mindestens einem post-Baseline DSST-Wert ein.

Erektile Funktion mittels „International Index of Erectile Function“ (IIEF)

Patientenrelevanz

Die erektile Funktion wurde im G-BA Beratungsgespräch als ein möglicher patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt [9].

Validität

Der IIEF erfasst die erektile Funktion mit 15 Fragen und fasst diese in 5 Domänen zusammen: erektile Funktion; Orgasmus-Funktion; sexuelles Verlangen; Befriedigung beim Geschlechtsverkehr; Befriedigung insgesamt. Höhere Werte in einer Domäne bedeuten eine bessere Funktion bzw. Befriedigung. Der IIEF stellt ein weit verbreitetes, valides und sensitives Messinstrument mit hoher interner Konsistenz dar [33-34]. Angaben zu einer MID liegen nicht vor.

Operationalisierung

- Erektile Funktion ermittelt anhand des Patientenfragebogens IIEF, bestehend aus 15 Fragen aufgeteilt in fünf Domänen:
 - erektile Funktion (sechs Fragen) (0-30 Punkte)
 - Orgasmus-Funktion (zwei Fragen) (0-10 Punkte)
 - sexuelles Verlangen (zwei Fragen) (0-10 Punkte)
 - Befriedigung beim Geschlechtsverkehr (drei Fragen) (0-15 Punkte)
 - Befriedigung insgesamt (zwei Fragen) (0-10 Punkte).
- Eine höhere Punktzahl bedeutet eine bessere Funktion bzw. eine bessere Zufriedenheit.
- Messung der Änderung zum Ausgangswert nach 24 und 60 Monaten (MMRM, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

- Bewertung der erektilen Dysfunktion anhand der Domäne erektile Funktion mit folgender Skala:
 - 30-26 Punkte: keine erektile Dysfunktion
 - 25-22 Punkte: leichte erektile Dysfunktion
 - 21-17 Punkte: leichte bis moderate erektile Dysfunktion
 - 16-11 Punkte: moderate erektile Dysfunktion
 - 10-6 Punkte: schwere erektile Dysfunktion.
- Die Analyse bezieht alle randomisierten männlichen Patienten mit einem IIEF-Wert zu Baseline und mindestens einem post-Baseline IIEF-Wert ein.

4.2.5.2.2.3 Nebenwirkungen

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

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 (Medizinisches 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 REWIND-Studie wurden, neben Todesfällen und schweren kardiovaskulären Ereignissen (siehe weiter oben),

- alle schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von abdominellem Schmerz und vermuteter oder bestätigter akuter oder chronischer Pankreatitis sowie
- weitere mit der Schilddrüse im Zusammenhang stehende Ereignisse und Untersuchungen, welche zur Biopsie der Schilddrüse, einer Thyreoidektomie oder beidem oder zur Diagnose einer Schilddrüsenmalignität oder C-Zell-Hyperplasie führten

von einem unabhängigen, externen und verblindeten CEC adjudiziert. Hierdurch ergibt sich für diese beiden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse eine erhöhte Validität.

Eines der in der REWIND-Studie prädefinierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse waren schwere Hypoglykämien⁹, operationalisiert über „jegliche Fremdhilfe“ [29]. Laut G-BA stellt Fremdhilfe allein kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien dar, da diese bspw. auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre [9]. Daher wurde auf die Auswertung dieses Endpunkts verzichtet. Stattdessen wurde eine gemäß G-BA Spruchpraxis patientenrelevante Auswertung zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ vorgenommen. Wie oben angegeben, stellt Fremdhilfe laut G-BA allein kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien dar. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch nicht-schwere Hypoglykämien erfasst werden. Spezifischer sind Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose (intravenös) oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten [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 [35].

Somit ist die oben beschriebene und vorliegend durchgeführte post-hoc Auswertung zum Endpunkt „Schwere Hypoglykämien“ als valide anzusehen.

Operationalisierung

Unerwünschte Ereignisse

- Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, das nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang

⁹ Nicht-schwere Hypoglykämien wurden in der REWIND-Studie nicht prospektiv erfasst.

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.

- Folgende Ereignisse wurden nicht als unerwünschte Ereignisse erfasst:
 - o Tod
 - o Nicht-tödlicher Myokardinfarkt
 - o Nicht-tödlicher Schlaganfall
 - o Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund von Herzinsuffizienz
 - o Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris
 - o Revaskularisation (gesamt) bzw. Revaskularisation der Koronararterien, der Karotisarterien oder der peripheren Arterien.
- Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA Version 21.0 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
 - o Todesfall
 - o Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung
 - o jegliche lebensbedrohliche Situation
 - o bleibende oder bedeutsame Behinderung / Invalidität
 - o kongenitale Anomalie / Geburtsfehler
 - o 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 endgültig abbrechen mussten.
- Ergänzende Darstellung von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term in Anhang 4-G.5.

*Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll*Akute Pankreatitis

- Eine akute Pankreatitis wurde diagnostiziert, wenn 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt waren:
 - abdominaler Schmerz (charakteristisch für akute Pankreatitis (in der Regel lokalisiert im Epigastrium, strahlt in ca. der Hälfte der Fälle in den Rücken aus [36-37])); häufig begleitet von Übelkeit und Erbrechen)
 - Serum-Amylase und/oder Lipase $\geq 3 \times$ Upper Limit of Normal (ULN) oder
 - Nachweis von Veränderungen im Sinne einer Pankreatitis mittels CT oder Magnetresonanztomographie (MRT).
- Alle schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von abdominellen Schmerz und vermuteter oder bestätigter akuter oder chronischer Pankreatitis wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten CEC adjudiziert.

Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse

- Jegliche klinisch bedeutsamen gastrointestinalen Ereignisse und schwerwiegenden Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wurden prospektiv erfasst. Bei Entwicklung einer klinisch bedeutsamen Entleerungsstörung des Magens (z. B. schwere diabetische Gastroparese oder Obstruktion des Magenausgangs) oder anderen schwerwiegenden Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wurde die Studienmedikation abgebrochen, der Patient allerdings weiterhin bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit beobachtet.
- Zusätzlich wurden alle erfassten unerwünschten Ereignisse mittels standardisierter MedDRA-Suchbegriffe bezüglich des infrage kommenden unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse durchsucht.

Krebserkrankungen

- Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut)
 - Jede nach Randomisierung neue oder rezidivierende Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut) wurde prospektiv erfasst („jegliche Krebserkrankung“, maligne oder benigne Tumore).
- Pankreaskarzinom
 - Alle Diagnosen eines Pankreaskarzinoms nach Randomisierung. Bei diesen Patienten wurde die Studienmedikation abgebrochen, der Patient allerdings weiterhin bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit beobachtet.
- Medulläres Schilddrüsenkarzinom und C-Zell-Hyperplasie
 - Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms führte zum dauerhaften Absetzen der Studienmedikation. Der Patient wurde allerdings weiterhin bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit beobachtet.
 - Erhebung des Calcitoninspiegels erfolgte gemäß Studienplan. Bei einem Serum-Calcitonin >35 Pikogramm (pg)/Milliliter (mL) erfolgte innerhalb eines Monats eine weitere Messung. War das zweite Ergebnis <35 pg/mL wurde die Studienmedikation fortgesetzt. War das zweite Ergebnis >35 pg/mL wurde die Studienmedikation dauerhaft abgebrochen.
 - Die Bestimmung des Calcitoninspiegels erfolgte in einem Zentrallabor.
- Schilddrüsenkarzinom
 - Jegliche neue oder rezidivierende papilläre, follikuläre oder andere diagnostizierte Schilddrüsenkrebsart wurde prospektiv erfasst. Wurde ein Patient entsprechend diagnostiziert, wurde die Studienmedikation abgesetzt, der Patient allerdings weiterhin bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit beobachtet.
- Weitere mit der Schilddrüse im Zusammenhang stehende Ereignisse und Untersuchungen, welche zur Biopsie der Schilddrüse, einer Thyreoidektomie oder beidem oder zur Diagnose einer Schilddrüsenmalignität oder C-Zell-Hyperplasie führten, wurden von einem verblindeten, unabhängigen externen CEC kategorisiert.

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.

Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeits-Reaktionen

- Allergische Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen wurden als unerwünschte Ereignisse oder ggf. als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse prospektiv, auf einem separaten Prüfbogen, erfasst. Bei einem Verdacht oder tatsächlichen Vorliegen eines schweren immunvermittelten oder schweren/schwerwiegenden allergischen Reaktion auf die Studienmedikation, wurde die Studienmedikation vorübergehend abgebrochen. Die Studienmedikation wurde fortgesetzt, wenn es nach Einschätzung des Prüfarztes wieder sicher war, dies zu tun. Weitere im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende Informationen, wie Art der Reaktion und Behandlung, wurden prospektiv für alle unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erhoben.

Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse

- Jegliche Fälle von schwerwiegender leberbezogener Dysfunktion (inkl. akutes Leberversagen oder Schaden der Leber) während der Studie wurden erhoben.
- Patienten mit Symptomen einer Leberschädigung oder -versagen wurden untersucht und nach den lokalen Standards behandelt.
- Die Studienmedikation wurde bei Verdacht auf eine schwerwiegende Leberfunktionsstörung vorübergehend unterbrochen. Galt eine Weiterbehandlung mit der Studienmedikation nach Einschätzung des behandelnden Arztes als sicher, wurde diese wieder angesetzt.

Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen

- Alle Ereignisse von klinisch bedeutsamen supraventrikulären Arrhythmien und Leitungsstörungen wurden erhoben und evaluiert. Alle vom Prüfarzt als klinisch

bedeutsam eingestuften supraventrikulären Arrhythmien und Leitungsstörungen wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

- Patienten, die eine klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmie und Leitungsstörung entwickelten, wurden mit einem Elektrokardiogramm (EKG) und anderer diagnostischer Tests untersucht, um die genaue Diagnose zu bestimmen. Bei Verdacht auf supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen wurde die Studienmedikation unterbrochen. Galt eine Weiterbehandlung mit der Studienmedikation nach Einschätzung des Prüfarztes als sicher, wurde diese wieder angesetzt.

Schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse

- Schwerwiegende nierenbezogene unerwünschte Ereignisse, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führten.

Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache

- Patienten, welche die Studienmedikation aufgrund jeglicher Ursache abgebrochen haben.
- Die Ereignisse wurden auf einem separaten Prüfbogen erfasst.

4.2.5.2.3 Statistische Methoden

Dichotome Endpunkte

Dichotome Endpunkte wurden mit beobachteten Häufigkeiten und Anteilen beschrieben. Zusätzlich wurden das RR, OR (jeweils Dulaglutid gegenüber Vergleichstherapie) und ARR (Dulaglutid minus Vergleichstherapie bezogen auf die Anteile der Patienten mit Ereignis) inkl. jeweiliger 95%-Konfidenzintervalle dargestellt. Alle drei Schätzer wurden unadjustiert berechnet, basierend auf einfachen Vierfeldertafeln.

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

Bei Ereignishäufigkeiten <1% in einem der Behandlungsarme wurde anstelle des 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 Chi²-Test ein exakter Test nach Fisher berechnet.

Für den Endpunkt „Schwere Hypoglykämien“ wurden zudem die Anzahl der Events und Anzahl der Patienten mit Events über den Zeitverlauf dargestellt.

Ereigniszeitanalyse

Die Ereigniszeitanalysen wurden entsprechend den prädefinierten Analysen für die REWIND-Studie mittels einer Cox-Proportional-Hazard Regressionsanalyse mit Behandlung als fester Effekt durchgeführt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wurde das HR mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert berichtet. Falls weniger als 10 Ereignisse auftraten, wurde keine Überlebenszeitanalyse durchgeführt und der Behandlungsunterschied mittels exaktem Test nach Fisher untersucht.

Für alle Analysen (außer Gesamtmortalität) wurden die Patienten zum Zeitpunkt der finalen Visite, zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs oder zum Zeitpunkt des Todes (bzw. nicht-kardiovaskulär bedingten Todes im Falle von MACE-3 und MACE-4) zensiert, je nachdem, welches dieser Ereignisse als erstes stattfand. Das Datum der Zensierung wurde (außer für den Endpunkt Gesamtmortalität) für alle Patienten verwendet, bei denen das infrage kommende Endpunktereignis nicht stattfand.

Für die Analysen der Gesamtmortalität wurden die Patienten zum Zeitpunkt der finalen Visite, sofern der Patient nachweislich noch gelebt hat, zensiert. Sofern der Patient die Studie vorzeitig abbrach, erfolgte die Zensierung zu dem Datum, von dem der Prüfarzt ermitteln konnte, dass der Patient noch gelebt hat.

Für alle Ereigniszeitanalysen wurden zusätzlich die beobachteten Häufigkeiten und Anteil der Patienten mit Ereignis angegeben und Kaplan-Meier Kurven der kumulativen Inzidenz dargestellt.

Kontinuierliche Endpunkte

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

Die Endpunkte MoCA, DSST und IIEF wurden zu Baseline, nach 24 und 60 Monaten erhoben. Es wurden jeweils alle drei Messzeitpunkte für die Auswertung berücksichtigt. HbA_{1c} wurde beim Screening (als Baseline-Wert verwendet) und an 8 Zeitpunkten nach Baseline erhoben (3, 12, 24, 36, 48, 60, 72 und 84 Monate). Analog zum Studienbericht wurden für HbA_{1c} die Ergebnisse aller Messzeitpunkte bis auf den letzten Zeitpunkt (Monat 84, Visite 19) dargestellt. Auf die Darstellung von Visite 19 wurde aufgrund der geringen Fallzahl von insgesamt 21 Patienten (16 HbA_{1c}-Messungen) verzichtet.

Der Zeitpunkt 60 Monate ist der späteste Zeitpunkt, an dem noch mindestens 70% der Patienten in der Studie sind. Daher wurden die Auswertungen zum Zeitpunkt 60 Monate zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Analog zum Studienbericht wurde für alle kontinuierlichen Endpunkte die absolute Änderung von Baseline zu den jeweiligen Messzeitpunkten (alle oben genannten Messzeitpunkte) mittels MMRM gerechnet mit Restricted Maximum Likelihood (REML)-Methode. Der Wert zu

Baseline, Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung*Visite wurden als feste Effekte und der Patient als zufälliger Effekt in das Modell aufgenommen. Behandlung und Visite wurden als Klassenvariable, Wert zu Baseline als kontinuierliche Variable berücksichtigt. Für den Endpunkt „Erektile Funktion mittels IIEF“ wurde anstatt des Werts zu Baseline der Term „Wert zu Baseline – Mittelwert der Werte zu Baseline“ als fester Effekt verwendet. Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt. Wenn ein Modell nicht konvergierte, wurde analog zum Studienbericht die Kovarianzstruktur „unstructured“ ersetzt. Die folgenden Kovarianzstrukturen wurden der Reihe nach getestet „Toeplitz with heterogeneity“, „autoregressive with heterogeneity, by visit“, „compound symmetry with heterogeneous variances, by visit“, „Toeplitz“, „autoregressive“ und „compound symmetry without heterogeneous variances“. Die erste Kovarianzstruktur, mit der das Modell konvergierte, wurde jeweils verwendet.

Die mittlere Änderung von Baseline zu den jeweiligen Messzeitpunkten in den Behandlungsgruppen wurde mit Least Square Means (LS-Means) pro Messzeitpunkt dargestellt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wurde die Mittelwertdifferenz (LS-Means difference) der Änderung mit zugehörigem 95%-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 Effekten¹⁰ 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.

¹⁰ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

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 verwendet¹¹ 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 Heterogenität¹² erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

¹¹ 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.

¹² Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Nephropathie“

Für den kombinierten Endpunkt „Nephropathie“ bzw. dessen Komponente „ $\geq 30\%$ -ige Abnahme der eGFR“ (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3) wurden zwei Sensitivitätsanalysen dargestellt. Die Sensitivitätsanalysen untersuchen eine andauernde Abnahme der eGFR in Höhe von $\geq 40\%$ sowie in Höhe von $\geq 50\%$ und werden aufgrund einer stärkeren Evidenz zu diesen erhöhten Schwellenwerten [14] in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt. Ebenso wird der auf diesen alternativen eGFR-Schwellenwerten basierende kombinierte Endpunkt „Nephropathie“ dargestellt.

Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Verschlechterung der Nierenfunktion“

Die primäre Operationalisierung des Endpunkts „Verschlechterung der Nierenfunktion“ (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3) war definiert als „andauernde (in zwei konsekutiven Messungen) Verdopplung des Serum-Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert und andauernde (bei zwei konsekutiven Berechnungen) $eGFR \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ “. Diese Operationalisierung wurde bereits vom IQWiG bzw. G-BA in vergleichbaren Fällen berücksichtigt [7-8].

In einem weiteren Nutzenbewertungsverfahren [4] wurde eine derartige Operationalisierung ebenfalls berücksichtigt, allerdings ohne dass die Veränderungen von Serumkreatinin und eGFR „andauernd“ sein müssen. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung eine entsprechende Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ mit der Operationalisierung „Verdopplung des Serum-Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert und eine gemessene $eGFR \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ zu mindestens einem Zeitpunkt“ (bezeichnet als „Verschlechterung der Nierenfunktion“) gerechnet. Hierdurch werden mehr Ereignisse erfasst als durch die primäre Operationalisierung, da keine bestätigende Messung des Serum-Kreatinins bzw. der eGFR vorliegen musste.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“

Der primäre kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt „MACE-3“ der REWIND-Studie umfasst die Ereignisse „Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)“, „nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“. Gemäß a priori-Definition beinhaltet die Komponente „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ auch sogenannte „stumme Myokardinfarkte“, die nach Auffassung des IQWiG als nicht patientenrelevant gelten können. Im Zuge einer präspezifizierten Sensitivitätsanalyse wurde die

Komponente „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ zusätzlich so ausgewertet, dass stumme Myokardinfarkte nicht enthalten sind. Weiterhin wird auch der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt „MACE-3“ ohne stumme Myokardinfarkte berichtet.

In der REWIND-Studie wurden 9 weitere Sensitivitätsanalysen zum kombinierten kardiovaskulären Endpunkt „MACE-3“ durchgeführt [38]:

- basierend auf der Per-Protokoll-Population
- beschränkt auf die Zeit, in der Patienten die Studienmedikation erhalten
- unter Berücksichtigung von Todesfällen nicht-kardiovaskulärer Ursache als konkurrierendes Risiko (Competing Risk Model nach Fine and Gray)
- adjustiert für Risikofaktoren zu Baseline
- stratifiziert nach Verwendung von Lipidsenkern zu Baseline
- stratifiziert nach Verwendung von Antihypertensiva zu Baseline
- stratifiziert nach Verwendung von Acetylsalicylsäure
- stratifiziert nach Verwendung von Antithrombotika
- stratifiziert nach Studienzentrum

Die Ergebnisse aller dieser Sensitivitätsanalysen waren konsistent und bestätigen so die Robustheit des Ergebnisses. Auf eine Darstellung in der vorliegenden Nutzenbewertung wurde aus diesem Grund verzichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2) durchgeführt. Hierfür wurden die folgenden, in der REWIND-Studie prädefinierten Subgruppenmerkmale herangezogen [29]:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< Median vs. $\geq$ Median) (Median = 66 Jahre)
- Diabetesdauer (<5 Jahre vs. 5 Jahre bis <10 Jahre vs. $\geq$ 10 Jahre)
- BMI (< Median vs. $\geq$ Median) (Median = 32 Kilogramm (kg)/m²)
- HbA_{1c}-Wert zu Baseline (< Median vs. $\geq$ Median) (Median = 7,2%)
- Region (Vereinigte Staaten von Amerika [USA]/Kanada vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)¹³
- Vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis (Ja¹⁴ vs. Nein)

¹³ Südafrika und Russland wurden zu Europa gezählt; Australien und Neuseeland wurden zu Asiatisch-Pazifisch gezählt; Mexiko wurde zu Südamerika gezählt.

¹⁴ Definiert als: Myokardinfarkt in der Anamnese; Myokardischämie durch Belastungstest oder mit kardialer Bildgebung; ischämischer Schlaganfall; Revaskularisation der Koronar-, Karotis- oder peripheren Arterien; instabile Angina; Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina mit Veränderungen im EKG (neue oder verschlechterte Veränderungen der ST-Strecke oder T-Welle); Myokardischämie aus bildgebendem Verfahren oder Notwendigkeit einer perkutanen Koronarintervention.

Zusätzlich zu den in der REWIND-Studie prädefinierten Subgruppenmerkmalen wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

- eGFR-Wert: Eine eingeschränkte Nierenfunktion stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse dar [39]. Daher wurde ein Schwellenwert in Höhe von ≤ 60 mL/min/1,73 m² für das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium ≥ 3 gemäß [40] gewählt.
- Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD)-Land: Zur Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext wurde das Subgruppenmerkmal OECD-Land ausgewertet (OECD-Land vs. Nicht-OECD-Land). Es wurde hierbei auf das Vorgehen des IQWiG in [41] und in [42] abgestellt. Keine OECD-Länder der REWIND-Studie sind Taiwan, Bulgarien, Rumänien, Russland, Argentinien, Brasilien, Kolumbien und Südafrika. Alle anderen Länder der REWIND-Studie (siehe Tabelle 4-11) sind OECD-Länder.
- HbA_{1c}-Wert 2 zu Baseline: Laut Nationaler VersorgungsLeitlinie (NVL) [15] beträgt der Zielkorridor für den HbA_{1c}-Wert 6,5% bis 7,5%, wobei beispielsweise jüngere und gesündere Patienten näher am empfohlenen HbA_{1c}-Ziel eingestellt werden können. Daher wurde die Obergrenze des o.g. Zielkorridors als Schwellenwert ($< 7,5\%$ vs. $\geq 7,5\%$) für dieses Subgruppenmerkmal gewählt.

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

Dichotome Endpunkte

Für die dichotomen patientenrelevanten Endpunkte wurde eine Log-Binomial Regression basierend auf dem RR durchgeführt mit festen Effekten für Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Der p-Wert der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung wurde als Interaktionstest verwendet. Für die Schätzer innerhalb der Subgruppen wurden dieselben nicht-adjustierten Methoden wie in der Hauptanalyse verwendet, vergleiche Abschnitt 4.2.5.2.3.

Ereigniszeitanalyse

Subgruppenanalysen erfolgten analog zu den im Studienbericht prädefinierten statistischen Methoden für den primären Endpunkt MACE-3.

Cox-Proportional-Hazard Regressionsmodelle mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als feste Effekte wurden geschätzt. Der Interaktions p-Wert zwischen Subgruppe und Behandlung wird als Interaktionstest verwendet.

Schätzer für HR mit zugehörigem Konfidenzintervall des Behandlungseffektes innerhalb der Subgruppe wurden analog zum Vorgehen im Studienbericht aus dem gemeinsamen Regressionsmodellen gewonnen und die p-Werte aus separaten Cox-Proportional-Hazard Regressionsmodellen pro Subgruppe.

Kontinuierliche Endpunkte

Für die Subgruppenanalysen der Endpunkte „HbA_{1c}-Wert“, „Kognitive Funktion mittels MoCA“, „Kognitive Funktion mittels DSST“ und „Erektile Funktion mittels IIEF“ wurde jeweils das Analysemodell der Gesamtanalyse (MMRM) erweitert um die festen Effekte Subgruppe, Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, Interaktion zwischen Subgruppe und Visite und 3er-Interaktion zwischen Subgruppe, Behandlung und Visite.

Der p-Wert der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung zum Zeitpunkt 60 Monate wurde als Interaktionstest verwendet. Der Zeitpunkt 60 Monate wurde für alle kontinuierlichen Endpunkte gewählt, da er den spätesten Zeitpunkt darstellt, an dem noch mindestens 70% der Patienten in der Studie sind [9] („HbA_{1c}-Wert“: 77%, „Kognitive Funktion mittels MoCA“: 87%, „Kognitive Funktion mittels DSST“: 87%, „Erektile Funktion mittels IIEF“: 68%). Für den Endpunkt „Erektile Funktion mittels IIEF“ liegen zu keinem der beiden Messzeitpunkte nach Baseline für mindestens 70% der männlichen Patienten Messungen vor. Für diesen Endpunkt wurde der Interaktionstest aus Konsistenzgründen ebenfalls zu 60 Monaten durchgeführt.

Schätzer innerhalb der Subgruppen wurden mittels separaten MMRMs pro Subgruppe analog zur Hauptanalyse ermittelt.

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 möglich¹⁵. 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-

¹⁵ 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.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁶, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁷ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁸, 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 ist¹⁹.

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 untersuchen²⁰.

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.*
- *Genaue 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.*

¹⁶ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁷ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁸ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹⁹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

²⁰ 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.

- *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 relevante direkt vergleichende Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) enthält.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
H9X-CR-GBDK	A1, Patientenpopulation
H9X-EW-GBDL	A6, Studiendauer
H9X-EW-GBDM	A6, Studiendauer
H9X-JE-GBCB	A6, Studiendauer
H9X-JE-GBCG	A1, Patientenpopulation
H9X-JE-GBCL	A6, Studiendauer
H9X-JE-GBCZ	A6, Studiendauer
H9X-JE-GBDP	A1, Patientenpopulation
H9X-JE-GBDY	A1, Patientenpopulation
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	A1, Patientenpopulation
H9X-MC-GBDB AWARD-2	A1, Patientenpopulation
H9X-MC-GBDC AWARD-3	A1, Patientenpopulation
H9X-MC-GBDD AWARD-4	A1, Patientenpopulation
H9X-MC-GBCF AWARD-5	A1, Patientenpopulation

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
H9X-MC-GBDE AWARD-6	A1, Patientenpopulation
H9X-MC-GBDX AWARD-7	A1, Patientenpopulation
H9X-MC-GBDG AWARD-8	A1, Patientenpopulation
H9X-MC-GBDI AWARD-9	A1, Patientenpopulation
H9X-MC-GBGE AWARD-10	A1, Patientenpopulation
H9X-MC-GBGL AWARD-11	A3, Vergleichstherapie
H9X-MC-GBDN	A1, Patientenpopulation
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	A1, Patientenpopulation
I8F-JE-GPGO	A1, Patientenpopulation
I8F-MC-GPGA	A6, Studiendauer
Anmerkung: Bei Vorliegen mehrerer Ausschlussgründe wurde jeweils nur eine Begründung für die Nichtberücksichtigung der jeweiligen Studie aufgeführt. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen

Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

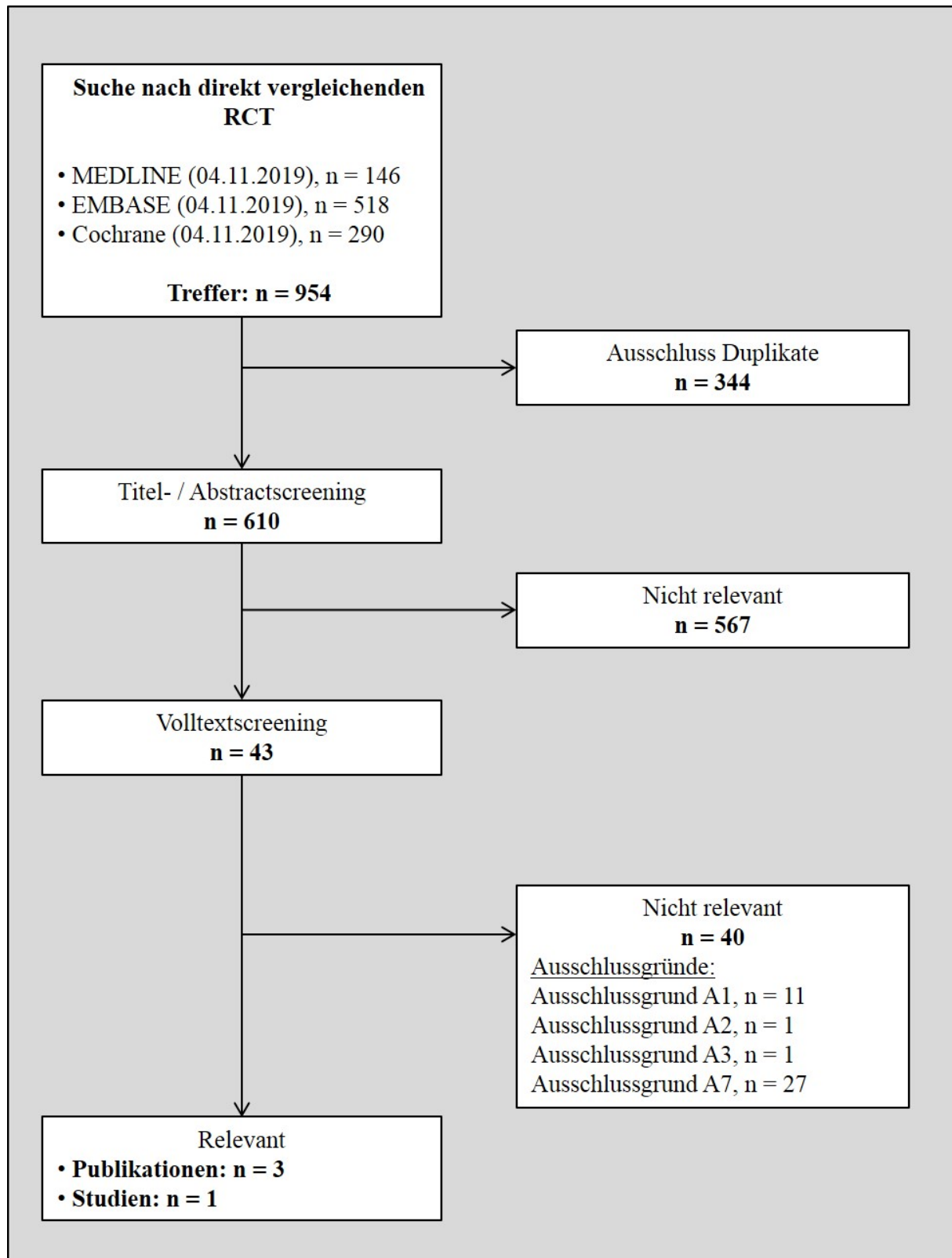


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
H9X-MC- GBDJ (REWIND)	clinicaltrials.gov [43-44] EU-CTR [45-46] PharmNet.Bund [47] ICTRP Search Portal der WHO [48]	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 04. bzw. 05.11.2019 (Datum der bibliographischen Literaturrecherche bzw. Recherche in Studienregistern).

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	ja	ja	nein	ja [29]	ja [43-48]	ja [1-2,49]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

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.

Im Zuge der systematischen Informationsbeschaffung wurde die REWIND-Studie als einzige relevante Studie identifiziert.

H9X-MC-GBDJ (REWIND) war eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblind durchgeführte, multizentrische, internationale, Phase-III-Langzeitstudie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in welcher der Effekt einer Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg 1 x wöchentlich auf das Auftreten von MACE-3 und die Langzeitsicherheit/-verträglichkeit gegenüber Placebo jeweils in Kombination mit einer SoC² untersucht wurde. In den nachfolgenden Abschnitten werden relevante Charakteristika sowohl bezüglich des Studiendesigns als auch bezüglich der eingeschlossenen Patientenpopulation berichtet.

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
H9X-MC- GBDJ (REWIND)	RCT, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, Phase-III-Langzeit- studie mit zwei parallelen Studienarmen	Erwachsene Patienten (≥50 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus, mit manifesten kardiovaskulärer Erkrankung oder mit kardiovaskulären Risikofaktoren ^a , die zum Screening einen HbA _{1c} ≤9.5% hatten und mit 0-2 OAD +/- Basalinsulin oder +/- GLP-1-Rezeptor- agonisten behandelt wurden	Dulaglutid 1,5 mg (1 x wöchentliche subkutane Injektion) + SoC (n=4.949) Placebo, (1 x wöchentliche subkutane Injektion) + SoC (n=4.952) SoC umfasst die Fortsetzung oder, sofern angezeigt, patientenindividuelle Anpassung der vor der Studie bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard.	Ereignisgesteuerte Studie, die bis zum Auftreten von ca. 1.200 adjudizierten schweren kardiovaskulären Ereignissen (MACE-3 ^b) geplant war. Screening: 1-2 Wochen Run-in: 3 Wochen Behandlung und Follow-up: Geplante Behandlungsdauer betrug 84 Monate (Visite 19); zusätzliche Visiten konnten außerhalb dieses Zeitraums in 6-monatigen Abständen stattfinden. Alle randomisierten Patienten mussten bis zum Studienende oder Tod jeglicher	Multizentrische, internationale Studie, die von 448 Studien- ärzten an 371 Studienzentren durchgeführt wurde. Die Studienzentren lagen in folgenden Regionen/Ländern: <u>Europa</u> Vereinigtes Königreich, Schweden, Spanien, Russland, Rumänien, Polen, Litauen, Lettland, Ungarn, Deutschland, Tschechien, Bulgarien <u>Nordamerika</u> Vereinigte Staaten/Puerto Rico, Kanada	<u>Endpunkte zur Wirksamkeit</u> Primärer Endpunkt: Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (MACE-3 ^b) ^c Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit: Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten des kombinierten mikrovaskulären Endpunktes bestehend aus: diabetischer Retinopathie, welche eine Laserbehandlung,

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Ursache beobachtet werden, um die Auswertung des primären Endpunktes nach ITT-Prinzip zu gewährleisten. Die mediane Behandlungsdauer betrug 5,2 Jahre (tatsächlicher Follow-up nach Randomisierung 5,4 Jahre) Close-out: Die Beendigung der ereignisgesteuerten Studie wurde eingeleitet als abzusehen war, dass annähernd 1.175 Patienten mindestens eines der MACE-3-Ereignisse erlitten hatten.	<u>Südamerika</u> Mexiko, Kolumbien, Chile, Brasilien, Argentinien <u>Asien-Pazifik</u> Taiwan, Neuseeland, Südkorea, Australien <u>Afrika</u> Südafrika Zeitraum der Durchführung: 22.07.2011 Einschluss erster Patient - 21.08.2018 Studienabschluss letzter Patient	Vitrektomie oder Anti-VEGF-Behandlung erfordert; Entwicklung klinischer Proteinurie (Makro-albuminurie), Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) um 30% oder Notwendigkeit chronischer Nierenersatztherapie • zur ersten Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris^c • zum ersten Auftreten jeder einzelnen MACE-3^b-Komponente^c • zum Tod jeglicher Ursache^c

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						• zur ersten Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder zur dringenden Visite wegen Herzinsuffizienz^c Weitere Endpunkte zur Wirksamkeit: Veränderung gegenüber Baseline von: • HbA_{1c}-Wert • Kognitive Funktion gemessen mittels MoCA und DSST • Erektile Funktion gemessen mittels IIEF Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten • des kombinierten kardiovaskulären

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Endpunktes MACE-4^{c, d} • einer Revaskula- risation (gesamt) bzw. Revaskula- risation der Koronar- arterien, der Karotis- arterien oder der peripheren Arterien^c • einer Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache • jeglicher Frakturen • Cholelithiasis <u>Endpunkte zur Sicherheit/Verträgli- chkeit/ Nebenwirkungen</u> Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						gemäß Studienprotokoll: • akute Pankreatitis • schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse • jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut) und bestimmte Kategorien von - o Pankreaskarzinom - o Medulläres Schilddrüsenkarzinom und C-Zell-Hyperplasie - o Schilddrüsenkarzinom • schwere Hypoglykämie (ADA-Definition) • schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Über-

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						empfindlichkeits- Reaktionen • schwerwiegende leberbezogene Ereignisse • Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen • schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse • Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache Weitere Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit: • Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (u. a. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen) kodierte nach MedDRA Version 21.0

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
a: Siehe Studienbeschreibung im Anschluss an die Tabellen b: Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt (MACE-3) mit den Komponenten „Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache“, „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ c: Adjudiziert durch ein unabhängiges klinisches Endpunktkomitee d: Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt (MACE-4) mit den Komponenten „Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache“, „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“, „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“ ADA: American Diabetes Association; DSST: Digit Symbol Substitution Test; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; IIEF: International Index of Erectile Function; ITT: Intention to Treat; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mg: Milligramm; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; OAD: Orale(s) Antidiabetikum (Antidiabetika); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor						

In der REWIND-Studie wurde die Intention to Treat (ITT)-Population definiert als alle randomisierten Patienten entsprechend der zugewiesenen Studienmedikation, unabhängig davon, ob die Patienten die Studienmedikation oder die richtige Studienmedikation tatsächlich erhalten haben²¹.

Analog zum Studienbericht erfolgte die statistische Auswertung aller Endpunkte in der ITT-Population (4.949 Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg + SoC²; 4.952 Patienten unter Placebo + SoC²).

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

Studie	Dulaglutid	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	Dulaglutid 1,5 mg (1 x wöchentliche subkutane Injektion) + SoC^a Die Studienmedikation wurde den Patienten als Lösung in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt; die Verabreichung sollte einmal wöchentlich subkutan in die abdominale Hautfalte (links oder rechts) zur gleichen Zeit am gleichen Wochentag erfolgen.	Placebo, (1 x wöchentliche subkutane Injektion) + SoC^a Die Studienmedikation wurde den Patienten als Lösung in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt; die Verabreichung sollte einmal wöchentlich subkutan in die abdominale Hautfalte (links oder rechts) zur gleichen Zeit am gleichen Wochentag erfolgen.	Vorbehandlung: Medikation mit antidiabetischen Arzneimitteln gemäß üblicher Praxis. Patienten, die mit DPP-4-Hemmer und GLP-1-Rezeptoragonisten zum Zeitpunkt des Screenings behandelt wurden, sollten diese zum Start der Run-in-Phase absetzen. Begleitmedikation während der Studie: Alle Patienten konnten ihre vor der Studie bestehende antidiabetische und kardiovaskuläre Medikation gemäß nationalem bzw. internationalem Standard fortsetzen, mit Ausnahme von inkretinbasierten Therapien, Pramlintide und Arzneimitteln zur Gewichtsreduktion (freiverkäuflich oder als ärztliche Verordnung) Screening (Visite 1): Prüfung der Patienteneignung gemäß Ein- und Ausschlusskriterien; ein einmaliges erneutes Screening nach mindestens 6 Wochen war möglich; Dauer der Screening-Phase: 1-2 Wochen Run-in (Visite 2): Einfach verblindete Patienten in der Run-in-Phase mit Placebo-Behandlung zur Feststellung der Therapieadhärenz; Dauer der Run-in-Phase: 3 Wochen

²¹ Da 99,9% der Patienten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Dulaglutid: 4.943 [99,9%]; Placebo: 4.949 [99,9%]), wäre die separate Auswertung einer Safety-Population ohne relevanten Mehrwert.

Studie	Dulaglutid	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			Randomisierung (Visite 3): Die für die Studienteilnahme geeigneten Patienten, die während der Run-in-Phase adhären waren und die alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium erfüllten, wurden entweder in den Studienarm Dulaglutid 1,5 mg (1 x wöchentliche subkutane Injektion) oder zum Studienarm Placebo (1 x wöchentliche subkutane Injektion) im Verhältnis 1:1 randomisiert.
a: SoC umfasst die Fortsetzung oder, sofern angezeigt, patientenindividuelle Anpassung der vor der Studie bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard. b: Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt (MACE-3) mit den Komponenten „Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache“, „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“, jeweils vom unabhängigen klinischen Endpunkt-Komitee (CEC) adjudiziert CEC: Klinisches Endpunkt-Komitee; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie			

4.3.1.2.1.1 Demografische und klinische Charakteristika

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND) – demografische und klinische Charakteristika vor Baseline

ITT-Population Parameter	Dulaglutid	Placebo
N	4.949	4.952
Alter (Jahre)		
N	4.949	4.952
Mittelwert (SD)	66,2 (6,5)	66,2 (6,5)
Altersklasse (n [%])		
N	4.949	4.952
<65 Jahre	2.330 (47,1)	2.315 (46,7)
≥65 Jahre	2.619 (52,9)	2.637 (53,3)
Geschlecht (n [%])		
N	4.949	4.952
Weiblich	2.306 (46,6)	2.283 (46,1)
Männlich	2.643 (53,4)	2.669 (53,9)

ITT-Population Parameter	Dulaglutid	Placebo
Region (n [%])		
N	4.949	4.952
Europa	1.802 (36,4)	1.796 (36,3)
Nordamerika	1.032 (20,9)	1.039 (21,0)
Südamerika	1.511 (30,5)	1.510 (30,5)
Asien-Pazifik	232 (4,7)	238 (4,8)
Andere (Südafrika)	372 (7,5)	369 (7,5)
Abstammung (n [%])		
N	4.949	4.952
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	549 (11,1)	543 (11,0)
Asiatisch	216 (4,4)	218 (4,4)
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch	331 (6,7)	346 (7,0)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner	12 (0,2)	22 (0,4)
Weiß	3.754 (75,9)	3.744 (75,6)
Mehrere	87 (1,8)	79 (1,6)
HbA_{1c} (%)		
N	4.939	4.937
Mittelwert (SD)	7,3 (1,1)	7,3 (1,1)
Körpergewicht (kg)		
N	4.948	4.952
Mittelwert (SD)	88,5 (18,4)	88,9 (18,6)
Body Mass Index (kg/m²)		
N	4.948	4.952
Mittelwert (SD)	32,3 (5,7)	32,3 (5,8)
eGFR (mL/min/1,73 m²) berechnet mittels MDRD-Formel (n [%])		
N	4.949	4.952
eGFR <30	50 (1,0)	56 (1,2)
30 ≤ eGFR <60	1.031 (21,2)	1.063 (21,9)
60 ≤ eGFR <90	2.435 (50,2)	2.469 (50,8)
eGFR ≥90	1.337 (27,5)	1.272 (26,2)
eGFR (mL/min/1,73 m²)		
N	4.853	4.860
eGFR <15	3 (0,1)	1 (0,0)
15 ≤ eGFR <30	47 (1,0)	55 (1,1)

ITT-Population Parameter	Dulaglutid	Placebo
30 ≤ eGFR <45	271 (5,6)	306 (6,3)
45 ≤ eGFR <60	760 (15,7)	757 (15,6)
60 ≤ eGFR <90	2.435 (50,2)	2.469 (50,8)
eGFR ≥90	1.337 (27,5)	1.272 (26,2)
Aktueller Alkoholkonsum (n [%])		
N	4.949	4.952
Nein	3.183 (64,3)	3.216 (64,9)
Ja	1.766 (35,7)	1.736 (35,1)
Früherer Tabakkonsum (n [%])		
N	4.949	4.952
Nein	2.559 (51,7)	2.543 (51,4)
Ja	2.390 (48,3)	2.409 (48,6)
Aktueller Tabakkonsum (n [%])		
N	4.949	4.952
Nein	4.201 (85,8)	4.185 (85,4)
Ja	694 (14,2)	713 (14,6)
UACR (mg/g)		
N	4.777	4.765
Mittelwert (SD)	816,4 (34.474)	199,2 (4.997,3)
UACR (mg/g) (n [%])		
N	4.777	4.765
UACR <30	3.070 (64,3)	3.010 (63,2)
30 ≤ UACR ≤300	1.317 (27,6)	1.344 (28,2)
UACR >300	390 (8,2)	411 (8,6)
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA _{1c} : Glykosyliertes Hämoglobin; ITT: Intention to Treat; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; MDRD: Änderung der Ernährung bei Nierenerkrankungen; mg/g: Milligramm/Gramm; mL/min/1,73 m ² : Milliliter/Minute/1,73 m ² ; n: Anzahl Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UACR: Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio		

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND) – Herkunftsländer der Patienten vor Baseline

ITT-Population	Dulaglutid (N=4.949)	Placebo (N=4.952)
Länder (n [%])		
Argentinien	697 (14,1)	698 (14,1)
Australien	44 (0,9)	44 (0,9)
Brasilien	138 (2,8)	137 (2,8)
Bulgarien	51 (1,0)	50 (1,0)
Kanada	564 (11,4)	564 (11,4)
Chile	64 (1,3)	64 (1,3)
Kolumbien	393 (7,9)	392 (7,9)
Tschechische Republik	106 (2,1)	107 (2,2)
Deutschland	293 (5,9)	292 (5,9)
Ungarn	110 (2,2)	113 (2,3)
Südkorea	60 (1,2)	62 (1,3)
Lettland	39 (0,8)	39 (0,8)
Litauen	53 (1,1)	52 (1,1)
Mexiko	219 (4,4)	219 (4,4)
Neuseeland	115 (2,3)	119 (2,4)
Polen	303 (6,1)	305 (6,2)
Rumänien	541 (10,9)	544 (11,0)
Russland	51 (1,0)	50 (1,0)
Südafrika	372 (7,5)	369 (7,5)
Spanien	65 (1,3)	62 (1,3)
Schweden	119 (2,4)	117 (2,4)
Taiwan	13 (0,3)	13 (0,3)
Vereintes Königreich	71 (1,4)	65 (1,3)
USA	468 (9,5)	475 (9,6)
ITT: Intention to Treat; n: Anzahl Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika		

Die demographischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation der REWIND-Studie waren zwischen den Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11).

4.3.1.2.1.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren

Tabelle 4-12: Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren vor Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

ITT-Population Parameter	Dulaglutid	Placebo
N	4.949	4.952
Vorangegangener Myokardinfarkt (n [%])		
Nein	4.122 (83,3)	4.133 (83,5)
Ja	804 (16,2)	798 (16,1)
Unbekannt	23 (0,5)	21 (0,4)
Hypertonie (n [%])		
Nein	342 (6,9)	329 (6,6)
Ja	4.605 (93,0)	4.619 (93,3)
Unbekannt	2 (0,0)	4 (0,1)
Hyperlipidämie (n [%])		
Nein	924 (18,7)	932 (18,8)
Ja	3.919 (79,2)	3.936 (79,5)
Unbekannt	106 (2,1)	84 (1,7)
Instabile Angina pectoris (n [%])		
Nein	4.639 (93,7)	4.625 (93,4)
Ja	281 (5,7)	306 (6,2)
Unbekannt	29 (0,6)	21 (0,4)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (n [%])		
Nein	4.384 (88,6)	4.370 (88,2)
Ja	419 (8,5)	437 (8,8)
Unbekannt	146 (3,0)	145 (2,9)
Vorhofflimmern (n [%])		
Nein	4.586 (92,7)	4.613 (93,2)
Ja	328 (6,6)	308 (6,2)
Unbekannt	35 (0,7)	31 (0,6)
Herzinsuffizienz (n [%])		
Nein	4.509 (91,1)	4.500 (90,9)
Ja	421 (8,5)	432 (8,7)
Unbekannt	19 (0,4)	20 (0,4)

ITT-Population Parameter	Dulaglutid	Placebo
Schlaganfall (n [%])		
Nein	4.589 (92,7)	4.604 (93,0)
Ja	350 (7,1)	337 (6,8)
Unbekannt	10 (0,2)	11 (0,2)
Transitorische ischämische Attacke (n [%])		
Nein	4.802 (97,0)	4.768 (96,3)
Ja	126 (2,5)	155 (3,1)
Unbekannt	21 (0,4)	29 (0,6)
Koronare Herzkrankheit (n [%])		
Nein	3.457 (69,9)	3.470 (70,1)
Ja	1.411 (28,5)	1.414 (28,6)
Unbekannt	81 (1,6)	68 (1,4)
Diabetische Retinopathie (n [%])		
Nein	4.379 (88,5)	4.380 (88,4)
Ja	448 (9,1)	443 (8,9)
Unbekannt	122 (2,5)	129 (2,6)
Diabetische Nephropathie (n [%])		
Nein	4.370 (88,3)	4.331 (87,5)
Ja	472 (9,5)	509 (10,3)
Unbekannt	107 (2,2)	112 (2,3)
Vitrektomie aufgrund diabetischer Retinopathie (n [%])		
Nein	4.921 (99,4)	4.930 (99,6)
Ja	28 (0,6)	22 (0,4)
Lasertherapie aufgrund diabetischer Retinopathie (n [%])		
Nein	4.823 (97,5)	4.850 (97,9)
Ja	126 (2,5)	102 (2,1)
Revaskularisation der Koronararterien (n [%])		
Nein	4.115 (83,1)	4.129 (83,4)
Ja	834 (16,9)	823 (16,6)
PCI	537 (64,4)	533 (64,8)
CABG	414 (49,6)	406 (49,3)
Revaskularisation der peripheren Arterien (Becken- oder Oberschenkelarterie) (n [%])		
Nein	4.872 (98,4)	4.879 (98,5)
Ja	77 (1,6)	73 (1,5)

ITT-Population Parameter	Dulaglutid	Placebo
CABG: Koronararterien-Bypassoperation; ITT: Intention to Treat; n: Anzahl Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PCI: Koronarangioplastie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-13: Zusammenfassung kardiovaskulärer Vorerkrankungen vor Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

ITT-Population Parameter	Dulaglutid	Placebo
N	4.949	4.952
Vorangegangene kardiovaskuläre Erkrankung (n [%])		
Nein	3.093 (62,5)	3.128 (63,2)
Ja	1.560 (31,5)	1.554 (31,4)
Unbekannt	296 (6,0)	270 (5,5)
Vorhandene vorangegangene kardiovaskuläre Erkrankung (ja) (n [%])	1.560 (31,5)	1.554 (31,4)
vorangegangener Myokardinfarkt	804 (16,2)	798 (16,1)
Vorangegangene Myokardischämie gemäß Belastungstest oder kardialer Bildgebung	475 (9,6)	447 (9,0)
vorangegangener ischämischer Schlaganfall	275 (5,6)	253 (5,1)
vorangegangene Revaskularisation der Koronararterien, der Karotisarterien oder der peripheren Arterien	901 (18,2)	886 (17,9)
instabile Angina pectoris	281 (5,7)	306 (6,2)
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris mit Veränderungen im EKG oder mit Bildgebung bestätigter Myokardischämie oder benötigte PCI	603 (12,2)	590 (11,9)
EKG: Elektrokardiogramm; ITT: Intention to Treat; n: Anzahl Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PCI: Koronarangioplastie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

In der REWIND-Studie wiesen alle Patienten laut Einschlusskriterien ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf: Entweder waren sie mindestens 50 Jahre alt und hatten eine klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung; oder sie waren mindestens 55 Jahre alt und hatten eine subklinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung; oder die Patienten waren mindestens 60 Jahre alt mit mindestens zwei Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Zur Generalisierbarkeit dieser Population siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5.1.

Die Charakteristika der Studienpopulation bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen und Risikofaktoren waren in der REWIND-Studie zwischen den Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13).

4.3.1.2.1.3 Antihyperglykämische und kardiovaskuläre Begleitmedikation („SoC“) zu Baseline

Neben der Behandlung mit Dulaglutid oder Placebo erhielten Patienten in der REWIND-Studie eine SoC, bestehend aus einer patientenindividuellen antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard. Die nachfolgende Tabelle 4-14 listet die entsprechenden Wirkstoffklassen und die Anzahl der Patienten auf.

Tabelle 4-14: Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation zu Baseline	Dulaglutid (N=4.949)	Placebo (N=4.952)
	n (%)	
Antihypertensiva	4.627 (93,5)	4.654 (94,0)
ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptorblocker	4.009 (81,0)	4.059 (82,0)
ACE-Inhibitoren	2.452 (49,5)	2.463 (49,7)
Angiotensin-Rezeptorblocker	1.679 (33,9)	1.693 (34,2)
Antiadrenerge Arzneimittel	286 (5,8)	282 (5,7)
Beta-Blocker	2.238 (45,2)	2.274 (45,9)
Calciumkanal-Blocker	1.685 (34,0)	1.719 (34,7)
Diuretika	2.269 (45,8)	2.333 (47,1)
Aldosteron-Antagonisten	235 (4,7)	258 (5,2)
Renin-Inhibitoren	0 (0,0)	1 (0,0)
Andere	12 (0,2)	18 (0,4)
Lipidsenker	3.499 (70,7)	3.485 (70,4)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	3.279 (66,3)	3.268 (66,0)
Niacin	41 (0,8)	40 (0,8)
Fibrate	452 (9,1)	446 (9,0)
Gallensäurebinder	10 (0,2)	6 (0,1)
Cholesterinresorptions-Hemmer	200 (4,0)	185 (3,7)
Andere	50 (1,0)	54 (1,1)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation zu Baseline	Dulaglutid (N=4.949)	Placebo (N=4.952)
	n (%)	
Gerinnungshemmer	2.906 (58,7)	2.909 (58,7)
Vitamin-K-Antagonisten	278 (5,6)	261 (5,3)
Heparine	28 (0,6)	26 (0,5)
Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin	2.668 (53,9)	2.685 (54,2)
Acetylsalicylsäure	2.559 (51,7)	2.557 (51,6)
Enzyme	0 (0,0)	1 (0,0)
Direkter Thrombin-Inhibitor	23 (0,5)	30 (0,6)
Direkter Faktor-Xa-Inhibitor	17 (0,3)	4 (0,1)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
Antiinflammatorische Arzneimittel (nichtsteroidale exkl. Acetylsalicylsäure)	467 (9,4)	483 (9,8)
Nichtsteroidale Antirheumatika	346 (7,0)	359 (7,2)
COX-2-Inhibitoren	49 (1,0)	49 (1,0)
Andere	111 (2,2)	102 (2,1)
Kardiale Medikation	830 (16,8)	821 (16,6)
Inotrope Substanzen	111 (2,2)	95 (1,9)
Antiarrhythmika	80 (1,6)	74 (1,5)
Stimulanzien	2 (0,0)	2 (0,0)
Vasodilatoren (Nitrate & andere)	563 (11,4)	580 (11,7)
Andere	188 (3,8)	206 (4,2)
Therapie erektiler Dysfunktion (nur Männer)	97 (3,7)	118 (4,4)
PDE-5-Hemmer	95 (3,6)	114 (4,3)
Andere	3 (0,1)	5 (0,2)
ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; COX-2: Cyclooxygenase-2; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; n: Anzahl Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PDE-5: Phosphodiesterase-5; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-15: Antihyperglykämische Begleitmedikation zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Antihyperglykämische Begleitmedikation zu Baseline	Dulaglutid (N=4.949)	Placebo (N=4.952)
	n (%)	
Anzahl Blutzuckersenkender Medikamente	4.683 (94,6)	4.692 (94,7)
1 Wirkstoffklasse	1.870 (37,8)	1.855 (37,5)
2 Wirkstoffklassen	2.279 (46,0)	2.334 (47,1)
3 oder mehr Wirkstoffklassen	534 (10,8)	503 (10,2)
Blutzuckersenkende Medikamente	4.683 (94,6)	4.692 (94,7)
Alpha-Glucosidase Inhibitoren	60 (1,2)	58 (1,2)
Biguanide	4.022 (81,3)	4.015 (81,1)
DPP-4-Hemmer	266 (5,4)	298 (6,0)
Glinide	26 (0,5)	40 (0,8)
Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	2.270 (45,9)	2.282 (46,1)
Insulin	1.189 (24,0)	1.174 (23,7)
Thiazolidindione	100 (2,0)	68 (1,4)
GLP-1-Rezeptoragonisten	91 (1,8)	99 (2,0)
SGLT 2-Inhibitoren	2 (0,0)	1 (0,0)
Andere	20 (0,4)	25 (0,5)
DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; n: Anzahl Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SGLT 2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2		

Tabelle 4-16: Antihyperglykämische Begleitmedikation nach Wirkstoffgruppen und Kombinationen zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Antihyperglykämische Begleitmedikation nach Wirkstoffgruppen und Kombinationen zu Baseline	Dulaglutid (N=4.949)	Placebo (N=4.952)
	n (%)	
Antihyperglykämische Mittel	4.683 (94,6)	4.692 (94,7)
Alpha-Glucosidase-Hemmer	11 (0,2)	7 (0,1)
Alpha-Glucosidase-Hemmer + Biguanide	15 (0,3)	14 (0,3)
Alpha-Glucosidase-Hemmer + Biguanide + DPP-4-Hemmer	0 (0,0)	1 (0,0)
Alpha-Glucosidase-Hemmer + Biguanide + DPP-4-Hemmer + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	0 (0,0)	1 (0,0)
Alpha-Glucosidase-Hemmer + Biguanide + Insulin	4 (0,1)	1 (0,0)
Alpha-Glucosidase-Hemmer + Biguanide + Insulin + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	0 (0,0)	1 (0,0)

Antihyperglykämische Begleitmedikation nach Wirkstoffgruppen und Kombinationen zu Baseline	Dulaglutid (N=4.949)	Placebo (N=4.952)
	n (%)	
Alpha-Glucosidase-Hemmer + Biguanide + Andere blutzuckersenkende Mittel	1 (0,0)	0 (0,0)
Alpha-Glucosidase-Hemmer + Biguanide + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	8 (0,2)	12 (0,2)
Alpha-Glucosidase-Hemmer + GLP-1-Analoga + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	0 (0,0)	1 (0,0)
Alpha-Glucosidase-Hemmer + Insulin	4 (0,1)	2 (0,0)
Alpha-Glucosidase-Hemmer + Insulin + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	1 (0,0)	3 (0,1)
Alpha-Glucosidase-Hemmer + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	16 (0,3)	15 (0,3)
Biguanide	1.359 (27,5)	1.342 (27,1)
Biguanide + DPP-4-Hemmer	147 (3,0)	138 (2,8)
Biguanide + DPP-4-Hemmer + GLP-1-Analoga	2 (0,0)	0 (0,0)
Biguanide + DPP-4-Hemmer + GLP-1-Analoga + Andere blutzuckersenkende Mittel	0 (0,0)	1 (0,0)
Biguanide + DPP-4-Hemmer + GLP-1-Analoga + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	0 (0,0)	1 (0,0)
Biguanide + DPP-4-Hemmer + Glinide	1 (0,0)	2 (0,0)
Biguanide + DPP-4-Hemmer + Glinide + Thiazolidindione	0 (0,0)	1 (0,0)
Biguanide + DPP-4-Hemmer + Insulin	40 (0,8)	45 (0,9)
Biguanide + DPP-4-Hemmer + Insulin + SGLT 2-Inhibitoren	0 (0,0)	1 (0,0)
Biguanide + DPP-4-Hemmer + Insulin + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	2 (0,0)	7 (0,1)
Biguanide + DPP-4-Hemmer + Insulin + Thiazolidindione	1 (0,0)	0 (0,0)
Biguanide + DPP-4-Hemmer + andere blutzuckersenkende Mittel	0 (0,0)	1 (0,0)
Biguanide + DPP-4-Hemmer + andere blutzuckersenkende Mittel + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	0 (0,0)	1 (0,0)
Biguanide + DPP-4-Hemmer + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	31 (0,6)	30 (0,6)
Biguanide + DPP-4-Hemmer + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen + Thiazolidindione	1 (0,0)	0 (0,0)
Biguanide + DPP-4-Hemmer + Thiazolidindione	0 (0,0)	1 (0,0)
Biguanide + GLP-1-Analoga	28 (0,6)	29 (0,6)
Biguanide + GLP-1-Analoga + Glinide + Insulin	0 (0,0)	1 (0,0)
Biguanide + GLP-1-Analoga + Insulin	9 (0,2)	12 (0,2)
Biguanide + GLP-1-Analoga + Insulin + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	6 (0,1)	12 (0,2)

Antihyperglykämische Begleitmedikation nach Wirkstoffgruppen und Kombinationen zu Baseline	Dulaglutid (N=4.949)	Placebo (N=4.952)
	n (%)	
Biguanide + GLP-1-Analoga + Insulin + Thiazolidindione	1 (0,0)	0 (0,0)
Biguanide + GLP-1-Analoga + andere blutzuckersenkende Mittel	0 (0,0)	1 (0,0)
Biguanide + GLP-1-Analoga + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	32 (0,6)	25 (0,5)
Biguanide + GLP-1-Analoga + Thiazolidindione	1 (0,0)	2 (0,0)
Biguanide + Glinide	10 (0,2)	10 (0,2)
Biguanide + Glinide + Insulin	7 (0,1)	5 (0,1)
Biguanide + Glinide + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	2 (0,0)	0 (0,0)
Biguanide + Insulin	482 (9,7)	500 (10,1)
Biguanide + Insulin + andere blutzuckersenkende Mittel + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	3 (0,1)	1 (0,0)
Biguanide + Insulin + SGLT 2-Inhibitoren	1 (0,0)	0 (0,0)
Biguanide + Insulin + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	343 (6,9)	301 (6,1)
Biguanide + Insulin + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen + Thiazolidindione	1 (0,0)	0 (0,0)
Biguanide + Insulin + Thiazolidindione	11 (0,2)	2 (0,0)
Biguanide + andere blutzuckersenkende Mittel	8 (0,2)	8 (0,2)
Biguanide + andere blutzuckersenkende Mittel + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	6 (0,1)	7 (0,1)
Biguanide + SGLT 2-Inhibitoren	1 (0,0)	0 (0,0)
Biguanide + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	1.414 (28,6)	1.467 (29,6)
Biguanide + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen + Thiazolidindione	5 (0,1)	3 (0,1)
Biguanide + Thiazolidindione	39 (0,8)	28 (0,6)
DPP-4-Hemmer	9 (0,2)	16 (0,3)
DPP-4-Hemmer + Glinide	0 (0,0)	1 (0,0)
DPP-4-Hemmer + Glinide + Insulin	0 (0,0)	2 (0,0)
DPP-4-Hemmer + Glinide + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	0 (0,0)	1 (0,0)
DPP-4-Hemmer + Insulin	7 (0,1)	5 (0,1)
DPP-4-Hemmer + Insulin + andere blutzuckersenkende Mittel + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	1 (0,0)	0 (0,0)
DPP-4-Hemmer + Insulin + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	8 (0,2)	10 (0,2)
DPP-4-Hemmer + Insulin + Thiazolidindione	0 (0,0)	1 (0,0)

Antihyperglykämische Begleitmedikation nach Wirkstoffgruppen und Kombinationen zu Baseline	Dulaglutid (N=4.949)	Placebo (N=4.952)
	n (%)	
DPP-4-Hemmer + andere blutzuckersenkende Mittel + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	1 (0,0)	0 (0,0)
DPP-4-Hemmer + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	14 (0,3)	30 (0,6)
DPP-4-Hemmer + Thiazolidindione	1 (0,0)	1 (0,0)
GLP-1-Analoga	4 (0,1)	3 (0,1)
GLP-1-Analoga + Insulin	1 (0,0)	3 (0,1)
GLP-1-Analoga + Insulin + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	1 (0,0)	3 (0,1)
GLP-1-Analoga + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	4 (0,1)	3 (0,1)
GLP-1-Analoga + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen + Thiazolidindione	0 (0,0)	2 (0,0)
GLP-1-Analoga + Thiazolidindione	2 (0,0)	0 (0,0)
Glinide	3 (0,1)	6 (0,1)
Glinide + Insulin	3 (0,1)	9 (0,2)
Glinide + Thiazolidindione	0 (0,0)	2 (0,0)
Insulin	185 (3,7)	186 (3,8)
Insulin + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	61 (1,2)	59 (1,2)
Insulin + Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen + Thiazolidindione	3 (0,1)	1 (0,0)
Insulin + Thiazolidindione	3 (0,1)	1 (0,0)
Andere blutzuckersenkende Mittel	0 (0,0)	5 (0,1)
Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	287 (5,8)	276 (5,6)
Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen + Thiazolidindione	19 (0,4)	9 (0,2)
Thiazolidindione	12 (0,2)	14 (0,3)

DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SGLT 2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2

Die patientenindividuelle antidiabetische und kardiovaskuläre Begleittherapie war zu Baseline zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

4.3.1.2.1.4 Anpassung der antihyperglykämischen und kardiovaskulären Begleitmedikation („SoC“) Studienverlauf

Im Laufe der Studie wurde die begleitende kardiovaskuläre und antihyperglykämische Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes bzw. des regulären Arztes eines Patienten gemäß aktueller Leitlinien und entsprechend des klinischen Zustands des Patienten ständig angepasst und optimiert (siehe Tabelle 4-17 und nachfolgende).

Tabelle 4-17: Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
Antihypertensiva				
Baseline	4.949	4.627 (93,5)	4.952	4.654 (94,0)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	4.655 (94,1)	4.952	4.688 (94,7)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	4.604 (94,0)	4.879	4.630 (94,9)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	4.570 (94,1)	4.841	4.591 (94,8)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	4.519 (94,0)	4.789	4.541 (94,8)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	4.466 (93,9)	4.731	4.476 (94,6)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	4.430 (94,0)	4.670	4.419 (94,6)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	4.360 (93,9)	4.601	4.361 (94,8)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	4.312 (93,8)	4.541	4.309 (94,9)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	4.262 (93,8)	4.479	4.250 (94,9)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	4.209 (93,8)	4.416	4.191 (94,9)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	2.791 (94,4)	2.905	2.762 (95,1)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	1.392 (93,2)	1.485	1.409 (94,9)
>72 Monate bis 78 Monate	218	194 (89,0)	221	209 (94,6)
>78 Monate bis 84 Monate	12	12 (100,0)	9	6 (66,7)
ACE-Hemmer oder Angiotensin Rezeptorblocker				
Baseline	4.949	4.009 (81,0)	4.952	4.059 (82,0)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	4.078 (82,4)	4.952	4.159 (84,0)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	4.001 (81,7)	4.879	4.101 (84,1)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	3.965 (81,7)	4.841	4.062 (83,9)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	3.914 (81,4)	4.789	4.019 (83,9)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	3.882 (81,6)	4.731	3.973 (84,0)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	3.856 (81,8)	4.670	3.919 (83,9)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	3.786 (81,5)	4.601	3.870 (84,1)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	3.752 (81,6)	4.541	3.814 (84,0)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	3.710 (81,7)	4.479	3.759 (83,9)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	3.650 (81,3)	4.416	3.703 (83,9)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	2.431 (82,2)	2.905	2.442 (84,1)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	1.204 (80,6)	1.485	1.242 (83,6)
>72 Monate bis 78 Monate	218	176 (80,7)	221	192 (86,9)
>78 Monate bis 84 Monate	12	10 (83,3)	9	6 (66,7)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
ACE Hemmer				
Baseline	4.949	2.452 (49,5)	4.952	2.463 (49,7)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	2.485 (50,2)	4.952	2.537 (51,2)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	2.408 (49,2)	4.879	2.472 (50,7)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	2.369 (48,8)	4.841	2.411 (49,8)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	2.319 (48,2)	4.789	2.365 (49,4)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	2.271 (47,7)	4.731	2.314 (48,9)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	2.231 (47,3)	4.670	2.273 (48,7)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	2.164 (46,6)	4.601	2.209 (48,0)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	2.128 (46,3)	4.541	2.156 (47,5)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	2.098 (46,2)	4.479	2.102 (46,9)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	2.047 (45,6)	4.416	2.057 (46,6)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	1.393 (47,1)	2.905	1.357 (46,7)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	725 (48,5)	1.485	712 (47,9)
>72 Monate bis 78 Monate	218	91 (41,7)	221	102 (46,2)
>78 Monate bis 84 Monate	12	5 (41,7)	9	5 (55,6)
Angiotensin Rezeptorblocker				
Baseline	4.949	1.679 (33,9)	4.952	1.693 (34,2)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	1.761 (35,6)	4.952	1.802 (36,4)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	1.742 (35,6)	4.879	1.788 (36,6)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	1.740 (35,8)	4.841	1.779 (36,7)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	1.734 (36,1)	4.789	1.782 (37,2)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	1.744 (36,7)	4.731	1.777 (37,6)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	1.749 (37,1)	4.670	1.777 (38,1)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	1.742 (37,5)	4.601	1.774 (38,6)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	1.739 (37,8)	4.541	1.779 (39,2)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	1.725 (38,0)	4.479	1.773 (39,6)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	1.712 (38,1)	4.416	1.750 (39,6)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	1.119 (37,8)	2.905	1.157 (39,8)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	521 (34,9)	1.485	569 (38,3)
>72 Monate bis 78 Monate	218	89 (40,8)	221	98 (44,3)
>78 Monate bis 84 Monate	12	5 (41,7)	9	1 (11,1)
Antiadrenerge Mittel				
Baseline	4.949	286 (5,8)	4.952	282 (5,7)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	315 (6,4)	4.952	321 (6,5)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	301 (6,1)	4.879	331 (6,8)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	318 (6,5)	4.841	343 (7,1)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	320 (6,7)	4.789	350 (7,3)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	318 (6,7)	4.731	355 (7,5)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	325 (6,9)	4.670	359 (7,7)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	319 (6,9)	4.601	364 (7,9)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	316 (6,9)	4.541	374 (8,2)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	307 (6,8)	4.479	379 (8,5)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	310 (6,9)	4.416	382 (8,7)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	225 (7,6)	2.905	245 (8,4)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	106 (7,1)	1.485	144 (9,7)
>72 Monate bis 78 Monate	218	11 (5,0)	221	21 (9,5)
>78 Monate bis 84 Monate	-	-	9	1 (11,1)
Betablocker				
Baseline	4.949	2.238 (45,2)	4.952	2.274 (45,9)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	2.332 (47,1)	4.952	2.392 (48,3)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	2.297 (46,9)	4.879	2.371 (48,6)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	2.291 (47,2)	4.841	2.369 (48,9)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	2.302 (47,9)	4.789	2.372 (49,5)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	2.275 (47,8)	4.731	2.357 (49,8)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	2.288 (48,6)	4.670	2.337 (50,0)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	2.250 (48,4)	4.601	2.314 (50,3)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	2.242 (48,8)	4.541	2.297 (50,6)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	2.237 (49,3)	4.479	2.269 (50,7)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	2.225 (49,6)	4.416	2.230 (50,5)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	1.468 (49,6)	2.905	1.462 (50,3)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	735 (49,2)	1.485	745 (50,2)
>72 Monate bis 78 Monate	218	83 (38,1)	221	99 (44,8)
>78 Monate bis 84 Monate	12	5 (41,7)	9	3 (33,3)
Calciumkanalblocker				
Baseline	4.949	1.685 (34,0)	4.952	1.719 (34,7)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	1.800 (36,4)	4.952	1.855 (37,5)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	1.778 (36,3)	4.879	1.813 (37,2)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	1.793 (36,9)	4.841	1.827 (37,7)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	1.807 (37,6)	4.789	1.840 (38,4)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	1.806 (38,0)	4.731	1.850 (39,1)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	1.816 (38,5)	4.670	1.845 (39,5)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	1.788 (38,5)	4.601	1.812 (39,4)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	1.776 (38,6)	4.541	1.790 (39,4)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	1.754 (38,6)	4.479	1.778 (39,7)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	1.730 (38,5)	4.416	1.744 (39,5)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	1.172 (39,6)	2.905	1.136 (39,1)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	594 (39,8)	1.485	611 (41,1)
>72 Monate bis 78 Monate	218	63 (28,9)	221	91 (41,2)
>78 Monate bis 84 Monate	12	4 (33,3)	9	2 (22,2)
Diuretika				
Baseline	4.949	2.269 (45,8)	4.952	2.333 (47,1)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	2.375 (48,0)	4.952	2.499 (50,5)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	2.323 (47,4)	4.879	2.455 (50,3)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	2.322 (47,8)	4.841	2.451 (50,6)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	2.316 (48,2)	4.789	2.436 (50,9)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	2.286 (48,1)	4.731	2.414 (51,0)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	2.283 (48,5)	4.670	2.390 (51,2)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	2.245 (48,3)	4.601	2.370 (51,5)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	2.233 (48,6)	4.541	2.355 (51,9)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	2.196 (48,3)	4.479	2.314 (51,7)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	2.184 (48,7)	4.416	2.285 (51,7)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	1.455 (49,2)	2.905	1.525 (52,5)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	778 (52,1)	1.485	835 (56,2)
>72 Monate bis 78 Monate	218	93 (42,7)	221	102 (46,2)
>78 Monate bis 84 Monate	12	4 (33,3)	9	5 (55,6)
Aldosteron-Antagonisten				
Baseline	4.949	235 (4,7)	4.952	258 (5,2)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	268 (5,4)	4.952	303 (6,1)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	271 (5,5)	4.879	306 (6,3)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	269 (5,5)	4.841	308 (6,4)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	276 (5,7)	4.789	315 (6,6)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	276 (5,8)	4.731	322 (6,8)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	287 (6,1)	4.670	327 (7,0)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	293 (6,3)	4.601	336 (7,3)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	303 (6,6)	4.541	338 (7,4)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	310 (6,8)	4.479	344 (7,7)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	312 (7,0)	4.416	335 (7,6)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	194 (6,6)	2.905	192 (6,6)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	97 (6,5)	1.485	93 (6,3)
>72 Monate bis 78 Monate	218	8 (3,7)	221	4 (1,8)
>78 Monate bis 84 Monate	12	1 (8,3)	9	2 (22,2)
Renininhibitoren				
Baseline	-	-	4.952	1 (0,0)
>Baseline bis 6 Monate	-	-	4.952	1 (0,0)
>6 Monate bis 12 Monate	-	-	4.879	1 (0,0)
Andere blutdrucksenkende Mittel				
Baseline	4.949	12 (0,2)	4.952	18 (0,4)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	14 (0,3)	4.952	27 (0,5)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	16 (0,3)	4.879	28 (0,6)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	21 (0,4)	4.841	32 (0,7)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	22 (0,5)	4.789	34 (0,7)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	24 (0,5)	4.731	35 (0,7)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	28 (0,6)	4.670	33 (0,7)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	29 (0,6)	4.601	36 (0,8)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	28 (0,6)	4.541	40 (0,9)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	28 (0,6)	4.479	43 (1,0)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	24 (0,5)	4.416	44 (1,0)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	15 (0,5)	2.905	33 (1,1)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	7 (0,5)	1.485	24 (1,6)
>72 Monate bis 78 Monate	218	2 (0,9)	221	6 (2,7)
Lipidsenker				
Baseline	4.949	3.499 (70,7)	4.952	3.485 (70,4)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	3.661 (74,0)	4.952	3.675 (74,2)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	3.578 (73,1)	4.879	3.632 (74,4)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	3.540 (72,9)	4.841	3.600 (74,4)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	3.551 (73,9)	4.789	3.607 (75,3)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	3.519 (74,0)	4.731	3.569 (75,4)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	3.533 (75,0)	4.670	3.517 (75,3)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	3.482 (75,0)	4.601	3.482 (75,7)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	3.460 (75,3)	4.541	3.447 (75,9)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	3.431 (75,5)	4.479	3.409 (76,1)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	3.403 (75,8)	4.416	3.388 (76,7)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	2.284 (77,2)	2.905	2.242 (77,2)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	1.164 (77,9)	1.485	1.183 (79,7)
>72 Monate bis 78 Monate	218	185 (84,9)	221	187 (84,6)
>78 Monate bis 84 Monate	12	9 (75,0)	9	8 (88,9)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren				
Baseline	4.949	3.279 (66,3)	4.952	3.268 (66,0)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	3.435 (69,4)	4.952	3.452 (69,7)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	3.373 (68,9)	4.879	3.406 (69,8)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	3.330 (68,6)	4.841	3.383 (69,9)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	3.345 (69,6)	4.789	3.403 (71,1)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	3.307 (69,5)	4.731	3.376 (71,4)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	3.323 (70,5)	4.670	3.333 (71,4)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	3.274 (70,5)	4.601	3.310 (71,9)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	3.257 (70,9)	4.541	3.277 (72,2)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	3.232 (71,2)	4.479	3.246 (72,5)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	3.211 (71,5)	4.416	3.225 (73,0)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	2.160 (73,0)	2.905	2.129 (73,3)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	1.117 (74,8)	1.485	1.130 (76,1)
>72 Monate bis 78 Monate	218	179 (82,1)	221	176 (79,6)
>78 Monate bis 84 Monate	12	9 (75,0)	9	7 (77,8)
Niacin				
Baseline	4.949	41 (0,8)	4.952	40 (0,8)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	44 (0,9)	4.952	47 (0,9)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	36 (0,7)	4.879	44 (0,9)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	36 (0,7)	4.841	40 (0,8)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	34 (0,7)	4.789	40 (0,8)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	33 (0,7)	4.731	39 (0,8)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	32 (0,7)	4.670	36 (0,8)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	31 (0,7)	4.601	32 (0,7)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	28 (0,6)	4.541	26 (0,6)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	26 (0,6)	4.479	25 (0,6)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	25 (0,6)	4.416	24 (0,5)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	19 (0,6)	2.905	17 (0,6)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	10 (0,7)	1.485	13 (0,9)
>72 Monate bis 78 Monate	218	5 (2,3)	221	3 (1,4)
Fibrate				
Baseline	4.949	452 (9,1)	4.952	446 (9,0)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	500 (10,1)	4.952	525 (10,6)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	472 (9,6)	4.879	505 (10,4)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	459 (9,5)	4.841	491 (10,1)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	477 (9,9)	4.789	503 (10,5)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	459 (9,6)	4.731	488 (10,3)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	448 (9,5)	4.670	467 (10,0)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	431 (9,3)	4.601	451 (9,8)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	422 (9,2)	4.541	432 (9,5)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	415 (9,1)	4.479	409 (9,1)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	405 (9,0)	4.416	410 (9,3)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	254 (8,6)	2.905	266 (9,2)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	111 (7,4)	1.485	136 (9,2)
>72 Monate bis 78 Monate	218	9 (4,1)	221	11 (5,0)
>78 Monate bis 84 Monate	-	-	9	1 (11,1)
Gallensäurebinder				
Baseline	4.949	10 (0,2)	4.952	6 (0,1)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	12 (0,2)	4.952	7 (0,1)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	11 (0,2)	4.879	8 (0,2)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	12 (0,2)	4.841	9 (0,2)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	10 (0,2)	4.789	11 (0,2)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	12 (0,3)	4.731	10 (0,2)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	16 (0,3)	4.670	11 (0,2)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	14 (0,3)	4.601	10 (0,2)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	16 (0,3)	4.541	10 (0,2)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	19 (0,4)	4.479	10 (0,2)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	18 (0,4)	4.416	12 (0,3)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	15 (0,5)	2.905	10 (0,3)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	9 (0,6)	1.485	9 (0,6)
>72 Monate bis 78 Monate	218	3 (1,4)	221	3 (1,4)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
Cholesterinresorptions-Hemmer				
Baseline	4.949	200 (4,0)	4.952	185 (3,7)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	212 (4,3)	4.952	206 (4,2)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	201 (4,1)	4.879	202 (4,1)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	198 (4,1)	4.841	192 (4,0)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	204 (4,2)	4.789	190 (4,0)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	205 (4,3)	4.731	191 (4,0)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	211 (4,5)	4.670	194 (4,2)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	206 (4,4)	4.601	200 (4,3)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	201 (4,4)	4.541	205 (4,5)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	203 (4,5)	4.479	207 (4,6)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	198 (4,4)	4.416	209 (4,7)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	137 (4,6)	2.905	152 (5,2)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	77 (5,2)	1.485	89 (6,0)
>72 Monate bis 78 Monate	218	13 (6,0)	221	24 (10,9)
>78 Monate bis 84 Monate	-	-	9	2 (22,2)
Andere Lipidsenker				
Baseline	4.949	50 (1,0)	4.952	54 (1,1)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	59 (1,2)	4.952	60 (1,2)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	59 (1,2)	4.879	66 (1,4)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	59 (1,2)	4.841	67 (1,4)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	55 (1,1)	4.789	69 (1,4)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	58 (1,2)	4.731	67 (1,4)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	57 (1,2)	4.670	70 (1,5)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	58 (1,2)	4.601	67 (1,5)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	60 (1,3)	4.541	66 (1,5)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	65 (1,4)	4.479	65 (1,5)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	74 (1,6)	4.416	78 (1,8)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	56 (1,9)	2.905	62 (2,1)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	35 (2,3)	1.485	33 (2,2)
>72 Monate bis 78 Monate	218	6 (2,8)	221	5 (2,3)
>78 Monate bis 84 Monate	12	1 (8,3)	-	-
Gerinnungshemmer				
Baseline	4.949	2.906 (58,7)	4.952	2.909 (58,7)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	3.038 (61,4)	4.952	3.047 (61,5)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	3.022 (61,7)	4.879	3.007 (61,6)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	3.037 (62,5)	4.841	3.011 (62,2)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	3.026 (62,9)	4.789	3.005 (62,7)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	3.011 (63,3)	4.731	3.001 (63,4)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	2.996 (63,6)	4.670	2.980 (63,8)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	2.976 (64,1)	4.601	2.972 (64,6)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	2.977 (64,8)	4.541	2.925 (64,4)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	2.937 (64,7)	4.479	2.899 (64,7)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	2.901 (64,6)	4.416	2.869 (65,0)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	1.930 (65,3)	2.905	1.865 (64,2)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	972 (65,1)	1.485	983 (66,2)
>72 Monate bis 78 Monate	218	156 (71,6)	221	139 (62,9)
>78 Monate bis 84 Monate	12	8 (66,7)	9	5 (55,6)
Vitamin-K-Antagonisten				
Baseline	4.949	278 (5,6)	4.952	261 (5,3)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	294 (5,9)	4.952	283 (5,7)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	288 (5,9)	4.879	278 (5,7)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	286 (5,9)	4.841	286 (5,9)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	285 (5,9)	4.789	287 (6,0)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	281 (5,9)	4.731	281 (5,9)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	283 (6,0)	4.670	270 (5,8)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	278 (6,0)	4.601	262 (5,7)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	272 (5,9)	4.541	257 (5,7)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	266 (5,9)	4.479	256 (5,7)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	263 (5,9)	4.416	251 (5,7)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	176 (6,0)	2.905	144 (5,0)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	88 (5,9)	1.485	80 (5,4)
>72 Monate bis 78 Monate	218	15 (6,9)	221	14 (6,3)
>78 Monate bis 84 Monate	12	1 (8,3)	9	1 (11,1)
Heparine				
Baseline	4.949	28 (0,6)	4.952	26 (0,5)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	99 (2,0)	4.952	118 (2,4)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	83 (1,7)	4.879	93 (1,9)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	89 (1,8)	4.841	105 (2,2)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	88 (1,8)	4.789	115 (2,4)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	92 (1,9)	4.731	115 (2,4)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	107 (2,3)	4.670	108 (2,3)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	102 (2,2)	4.601	112 (2,4)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	109 (2,4)	4.541	113 (2,5)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	123 (2,7)	4.479	104 (2,3)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	109 (2,4)	4.416	105 (2,4)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	79 (2,7)	2.905	70 (2,4)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	44 (2,9)	1.485	43 (2,9)
>72 Monate bis 78 Monate	218	2 (0,9)	221	1 (0,5)
Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin				
Baseline	4.949	2.668 (53,9)	4.952	2.685 (54,2)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	2.784 (56,3)	4.952	2.805 (56,6)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	2.770 (56,6)	4.879	2.771 (56,8)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	2.761 (56,9)	4.841	2.761 (57,0)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	2.743 (57,1)	4.789	2.742 (57,3)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	2.722 (57,2)	4.731	2.736 (57,8)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	2.697 (57,2)	4.670	2.711 (58,1)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	2.675 (57,6)	4.601	2.695 (58,6)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	2.658 (57,8)	4.541	2.653 (58,4)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	2.613 (57,5)	4.479	2.608 (58,2)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	2.570 (57,3)	4.416	2.574 (58,3)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	1.689 (57,1)	2.905	1.669 (57,5)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	847 (56,7)	1.485	871 (58,7)
>72 Monate bis 78 Monate	218	135 (61,9)	221	121 (54,8)
>78 Monate bis 84 Monate	12	5 (41,7)	9	5 (55,6)
Acetylsalicylsäure				
Baseline	4.949	2.559 (51,7)	4.952	2.557 (51,6)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	2.670 (54,0)	4.952	2.681 (54,1)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	2.655 (54,2)	4.879	2.640 (54,1)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	2.638 (54,3)	4.841	2.629 (54,3)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	2.620 (54,5)	4.789	2.607 (54,4)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	2.596 (54,6)	4.731	2.599 (54,9)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	2.576 (54,7)	4.670	2.576 (55,2)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	2.550 (54,9)	4.601	2.550 (55,4)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	2.533 (55,1)	4.541	2.509 (55,3)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	2.485 (54,7)	4.479	2.466 (55,1)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	2.445 (54,5)	4.416	2.430 (55,0)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	1.610 (54,4)	2.905	1.568 (54,0)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	806 (53,9)	1.485	813 (54,7)
>72 Monate bis 78 Monate	218	130 (59,6)	221	116 (52,5)
>78 Monate bis 84 Monate	12	5 (41,7)	9	5 (55,6)
Enzyme				
Baseline	-	-	4.952	1 (0,0)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	5 (0,1)	4.952	4 (0,1)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	1 (0,0)	4.879	3 (0,1)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	2 (0,0)	4.841	3 (0,1)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	1 (0,0)	4.789	1 (0,0)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	1 (0,0)	4.731	2 (0,0)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	2 (0,0)	4.670	2 (0,0)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	2 (0,0)	4.601	5 (0,1)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	1 (0,0)	4.541	4 (0,1)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	5 (0,1)	4.479	3 (0,1)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	2 (0,0)	4.416	1 (0,0)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	1 (0,0)	2.905	1 (0,0)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	1 (0,1)	1.485	1 (0,1)
Direkter Thrombin-Inhibitor				
Baseline	4.949	23 (0,5)	4.952	30 (0,6)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	32 (0,6)	4.952	39 (0,8)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	35 (0,7)	4.879	43 (0,9)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	41 (0,8)	4.841	43 (0,9)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	46 (1,0)	4.789	47 (1,0)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	44 (0,9)	4.731	49 (1,0)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	45 (1,0)	4.670	51 (1,1)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	45 (1,0)	4.601	52 (1,1)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	53 (1,2)	4.541	55 (1,2)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	53 (1,2)	4.479	55 (1,2)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	53 (1,2)	4.416	58 (1,3)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	35 (1,2)	2.905	43 (1,5)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	16 (1,1)	1.485	22 (1,5)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>72 Monate bis 78 Monate	218	2 (0,9)	221	2 (0,9)
>78 Monate bis 84 Monate	12	2 (16,7)	-	-
Direkter Faktor-Xa-Inhibitor				
Baseline	4.949	17 (0,3)	4.952	4 (0,1)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	28 (0,6)	4.952	22 (0,4)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	40 (0,8)	4.879	26 (0,5)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	49 (1,0)	4.841	35 (0,7)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	59 (1,2)	4.789	51 (1,1)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	67 (1,4)	4.731	62 (1,3)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	87 (1,8)	4.670	75 (1,6)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	95 (2,0)	4.601	87 (1,9)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	110 (2,4)	4.541	95 (2,1)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	129 (2,8)	4.479	96 (2,1)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	144 (3,2)	4.416	108 (2,4)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	118 (4,0)	2.905	82 (2,8)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	65 (4,4)	1.485	50 (3,4)
>72 Monate bis 78 Monate	218	13 (6,0)	221	13 (5,9)
>78 Monate bis 84 Monate	12	1 (8,3)	-	-
Andere Gerinnungshemmer				
>Baseline bis 6 Monate	4.949	2 (0,0)	4.952	3 (0,1)
>6 Monate bis 12 Monate	-	-	4.879	1 (0,0)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	1 (0,0)	4.841	4 (0,1)
>18 Monate bis 24 Monate	-	-	4.789	4 (0,1)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	1 (0,0)	4.731	4 (0,1)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	1 (0,0)	4.670	4 (0,1)
>36 Monate bis 42 Monate	-	-	4.601	5 (0,1)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	2 (0,0)	4.541	5 (0,1)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	1 (0,0)	4.479	2 (0,0)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	3 (0,1)	4.416	3 (0,1)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	1 (0,0)	2.905	2 (0,1)
Antiinflammatorische Arzneimittel (nichtsteroidale exkl. Acetylsalicylsäure)				
Baseline	4.949	467 (9,4)	4.952	483 (9,8)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	713 (14,4)	4.952	722 (14,6)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	678 (13,8)	4.879	674 (13,8)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	677 (13,9)	4.841	684 (14,1)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	676 (14,1)	4.789	695 (14,5)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	701 (14,7)	4.731	728 (15,4)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	718 (15,2)	4.670	722 (15,5)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	735 (15,8)	4.601	707 (15,4)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	734 (16,0)	4.541	731 (16,1)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	723 (15,9)	4.479	706 (15,8)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	712 (15,9)	4.416	692 (15,7)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	504 (17,0)	2.905	492 (16,9)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	264 (17,7)	1.485	268 (18,0)
>72 Monate bis 78 Monate	218	49 (22,5)	221	41 (18,6)
>78 Monate bis 84 Monate	12	5 (41,7)	9	3 (33,3)
Nichtsteroidale Antirheumatika				
Baseline	4.949	346 (7,0)	4.952	359 (7,2)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	568 (11,5)	4.952	582 (11,8)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	531 (10,8)	4.879	534 (10,9)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	532 (11,0)	4.841	543 (11,2)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	525 (10,9)	4.789	549 (11,5)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	565 (11,9)	4.731	593 (12,5)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	585 (12,4)	4.670	583 (12,5)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	598 (12,9)	4.601	571 (12,4)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	591 (12,9)	4.541	576 (12,7)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	577 (12,7)	4.479	566 (12,6)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	565 (12,6)	4.416	546 (12,4)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	410 (13,9)	2.905	378 (13,0)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	228 (15,3)	1.485	204 (13,7)
>72 Monate bis 78 Monate	218	38 (17,4)	221	30 (13,6)
>78 Monate bis 84 Monate	12	3 (25,0)	9	3 (33,3)
COX-2-Inhibitoren				
Baseline	4.949	49 (1,0)	4.952	49 (1,0)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	69 (1,4)	4.952	69 (1,4)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	71 (1,4)	4.879	71 (1,5)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	67 (1,4)	4.841	65 (1,3)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	75 (1,6)	4.789	71 (1,5)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	69 (1,5)	4.731	72 (1,5)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	77 (1,6)	4.670	78 (1,7)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	85 (1,8)	4.601	78 (1,7)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	79 (1,7)	4.541	84 (1,8)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	80 (1,8)	4.479	81 (1,8)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	79 (1,8)	4.416	82 (1,9)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	57 (1,9)	2.905	61 (2,1)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	33 (2,2)	1.485	40 (2,7)
>72 Monate bis 78 Monate	218	8 (3,7)	221	3 (1,4)
Andere antiinflammatorische Arzneimittel				
Baseline	4.949	111 (2,2)	4.952	102 (2,1)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	137 (2,8)	4.952	122 (2,5)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	134 (2,7)	4.879	124 (2,5)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	128 (2,6)	4.841	123 (2,5)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	131 (2,7)	4.789	126 (2,6)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	125 (2,6)	4.731	126 (2,7)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	124 (2,6)	4.670	129 (2,8)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	126 (2,7)	4.601	126 (2,7)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	134 (2,9)	4.541	131 (2,9)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	133 (2,9)	4.479	121 (2,7)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	136 (3,0)	4.416	121 (2,7)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	87 (2,9)	2.905	92 (3,2)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	28 (1,9)	1.485	46 (3,1)
>72 Monate bis 78 Monate	218	10 (4,6)	221	12 (5,4)
>78 Monate bis 84 Monate	12	3 (25,0)	-	-
Kardiale Medikation				
Baseline	4.949	830 (16,8)	4.952	821 (16,6)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	905 (18,3)	4.952	906 (18,3)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	913 (18,6)	4.879	902 (18,5)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	905 (18,6)	4.841	920 (19,0)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	922 (19,2)	4.789	925 (19,3)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	913 (19,2)	4.731	919 (19,4)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	909 (19,3)	4.670	908 (19,4)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	889 (19,1)	4.601	906 (19,7)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	878 (19,1)	4.541	898 (19,8)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	869 (19,1)	4.479	893 (19,9)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	879 (19,6)	4.416	874 (19,8)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	616 (20,8)	2.905	617 (21,2)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	322 (21,6)	1.485	357 (24,0)
>72 Monate bis 78 Monate	218	35 (16,1)	221	48 (21,7)
>78 Monate bis 84 Monate	12	1 (8,3)	9	2 (22,2)
Inotrope Substanzen				
Baseline	4.949	111 (2,2)	4.952	95 (1,9)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	121 (2,4)	4.952	110 (2,2)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	111 (2,3)	4.879	105 (2,2)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	111 (2,3)	4.841	112 (2,3)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	114 (2,4)	4.789	113 (2,4)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	105 (2,2)	4.731	106 (2,2)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	103 (2,2)	4.670	102 (2,2)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	98 (2,1)	4.601	99 (2,2)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	92 (2,0)	4.541	97 (2,1)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	91 (2,0)	4.479	104 (2,3)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	89 (2,0)	4.416	100 (2,3)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	53 (1,8)	2.905	62 (2,1)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	23 (1,5)	1.485	30 (2,0)
>72 Monate bis 78 Monate	218	2 (0,9)	221	3 (1,4)
Antiarrhythmika				
Baseline	4.949	80 (1,6)	4.952	74 (1,5)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	92 (1,9)	4.952	92 (1,9)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	87 (1,8)	4.879	87 (1,8)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	85 (1,8)	4.841	93 (1,9)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	96 (2,0)	4.789	94 (2,0)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	94 (2,0)	4.731	94 (2,0)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	102 (2,2)	4.670	92 (2,0)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	103 (2,2)	4.601	88 (1,9)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	103 (2,2)	4.541	94 (2,1)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	99 (2,2)	4.479	97 (2,2)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	101 (2,3)	4.416	95 (2,2)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	64 (2,2)	2.905	62 (2,1)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	30 (2,0)	1.485	36 (2,4)
>72 Monate bis 78 Monate	218	3 (1,4)	221	7 (3,2)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
Stimulanzien				
Baseline	4.949	2 (0,0)	4.952	2 (0,0)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	8 (0,2)	4.952	8 (0,2)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	9 (0,2)	4.879	11 (0,2)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	7 (0,1)	4.841	7 (0,1)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	7 (0,1)	4.789	10 (0,2)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	13 (0,3)	4.731	16 (0,3)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	12 (0,3)	4.670	11 (0,2)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	14 (0,3)	4.601	14 (0,3)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	12 (0,3)	4.541	6 (0,1)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	7 (0,2)	4.479	10 (0,2)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	15 (0,3)	4.416	13 (0,3)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	11 (0,4)	2.905	4 (0,1)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	4 (0,3)	1.485	3 (0,2)
>72 Monate bis 78 Monate	218	1 (0,5)	221	1 (0,5)
Vasodilatoren (Nitrate und andere)				
Baseline	4.949	563 (11,4)	4.952	580 (11,7)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	616 (12,4)	4.952	646 (13,0)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	624 (12,7)	4.879	651 (13,3)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	630 (13,0)	4.841	665 (13,7)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	636 (13,2)	4.789	666 (13,9)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	632 (13,3)	4.731	655 (13,8)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	628 (13,3)	4.670	650 (13,9)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	613 (13,2)	4.601	647 (14,1)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	611 (13,3)	4.541	642 (14,1)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	599 (13,2)	4.479	642 (14,3)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	599 (13,3)	4.416	631 (14,3)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	429 (14,5)	2.905	455 (15,7)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	229 (15,3)	1.485	265 (17,8)
>72 Monate bis 78 Monate	218	24 (11,0)	221	37 (16,7)
>78 Monate bis 84 Monate	12	1 (8,3)	9	2 (22,2)
Andere kardiale Mittel				
Baseline	4.949	188 (3,8)	4.952	206 (4,2)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	207 (4,2)	4.952	238 (4,8)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	211 (4,3)	4.879	225 (4,6)

Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	205 (4,2)	4.841	223 (4,6)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	211 (4,4)	4.789	225 (4,7)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	211 (4,4)	4.731	229 (4,8)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	202 (4,3)	4.670	230 (4,9)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	196 (4,2)	4.601	230 (5,0)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	198 (4,3)	4.541	225 (5,0)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	200 (4,4)	4.479	218 (4,9)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	206 (4,6)	4.416	208 (4,7)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	144 (4,9)	2.905	147 (5,1)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	81 (5,4)	1.485	87 (5,9)
>72 Monate bis 78 Monate	218	10 (4,6)	221	7 (3,2)
>78 Monate bis 84 Monate	-	-	9	1 (11,1)

ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; COX-2: Cyclooxygenase-2; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; n: Anzahl Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-18: Antihyperglykämische Begleitmedikation im Studienverlauf – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Antihyperglykämische Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
Jegliche antihyperglykämische Begleitmedikation				
Baseline	4.949	4.683 (94,6)	4.952	4.692 (94,7)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	4.667 (94,3)	4.952	4.723 (95,4)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	4.531 (92,5)	4.879	4.646 (95,2)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	4.452 (91,7)	4.841	4.600 (95,0)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	4.390 (91,3)	4.789	4.549 (95,0)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	4.324 (90,9)	4.731	4.497 (95,1)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	4.268 (90,6)	4.670	4.433 (94,9)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	4.198 (90,4)	4.601	4.379 (95,2)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	4.165 (90,6)	4.541	4.328 (95,3)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	4.109 (90,5)	4.479	4.269 (95,3)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	4.047 (90,2)	4.416	4.204 (95,2)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	2.678 (90,6)	2.905	2.764 (95,1)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	1.334 (89,3)	1.485	1.406 (94,7)
>72 Monate bis 78 Monate	218	192 (88,1)	221	212 (95,9)

Antihyperglykämische Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>78 Monate bis 84 Monate	12	10 (83,3)	9	8 (88,9)
1 Wirkstoffklasse				
Baseline	4.949	1.870 (37,8)	4.952	1.855 (37,5)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	1.506 (30,4)	4.952	1.171 (23,6)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	1.432 (29,2)	4.879	1.152 (23,6)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	1.383 (28,5)	4.841	1.129 (23,3)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	1.358 (28,3)	4.789	1.111 (23,2)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	1.339 (28,1)	4.731	1.091 (23,1)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	1.312 (27,8)	4.670	1.066 (22,8)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	1.276 (27,5)	4.601	1.051 (22,8)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	1.265 (27,5)	4.541	1.043 (23,0)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	1.237 (27,2)	4.479	1.025 (22,9)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	1.220 (27,2)	4.416	1.009 (22,8)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	760 (25,7)	2.905	618 (21,3)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	367 (24,6)	1.485	279 (18,8)
>72 Monate bis 78 Monate	218	31 (14,2)	221	45 (20,4)
>78 Monate bis 84 Monate	-	-	9	1 (11,1)
2 Wirkstoffklassen				
Baseline	4.949	2.279 (46,0)	4.952	2.334 (47,1)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	1.911 (38,6)	4.952	1.772 (35,8)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	1.855 (37,9)	4.879	1.729 (35,4)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	1.836 (37,8)	4.841	1.712 (35,4)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	1.805 (37,5)	4.789	1.686 (35,2)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	1.770 (37,2)	4.731	1.664 (35,2)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	1.746 (37,1)	4.670	1.635 (35,0)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	1.726 (37,2)	4.601	1.612 (35,0)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	1.715 (37,3)	4.541	1.596 (35,1)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	1.693 (37,3)	4.479	1.570 (35,1)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	1.665 (37,1)	4.416	1.538 (34,8)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	1.085 (36,7)	2.905	961 (33,1)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	499 (33,4)	1.485	482 (32,5)
>72 Monate bis 78 Monate	218	61 (28,0)	221	48 (21,7)
>78 Monate bis 84 Monate	12	1 (8,3)	9	1 (11,1)
3 oder mehr Wirkstoffklassen				
Baseline	4.949	534 (10,8)	4.952	503 (10,2)

Antihyperglykämische Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	1.250 (25,3)	4.952	1.780 (35,9)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	1.244 (25,4)	4.879	1.765 (36,2)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	1.233 (25,4)	4.841	1.759 (36,3)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	1.227 (25,5)	4.789	1.752 (36,6)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	1.215 (25,5)	4.731	1.742 (36,8)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	1.210 (25,7)	4.670	1.732 (37,1)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	1.196 (25,7)	4.601	1.716 (37,3)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	1.185 (25,8)	4.541	1.689 (37,2)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	1.179 (26,0)	4.479	1.674 (37,4)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	1.162 (25,9)	4.416	1.657 (37,5)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	833 (28,2)	2.905	1.185 (40,8)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	468 (31,3)	1.485	645 (43,4)
>72 Monate bis 78 Monate	218	100 (45,9)	221	119 (53,8)
>78 Monate bis 84 Monate	12	9 (75,0)	9	6 (66,7)
Alpha-Glucosidase-Hemmer				
Baseline	4.949	60 (1,2)	4.952	58 (1,2)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	70 (1,4)	4.952	86 (1,7)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	68 (1,4)	4.879	89 (1,8)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	72 (1,5)	4.841	97 (2,0)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	73 (1,5)	4.789	92 (1,9)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	67 (1,4)	4.731	90 (1,9)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	64 (1,4)	4.670	87 (1,9)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	64 (1,4)	4.601	83 (1,8)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	64 (1,4)	4.541	86 (1,9)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	63 (1,4)	4.479	88 (2,0)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	63 (1,4)	4.416	85 (1,9)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	45 (1,5)	2.905	60 (2,1)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	19 (1,3)	1.485	25 (1,7)
>72 Monate bis 78 Monate	218	1 (0,5)	221	3 (1,4)
Biguanide				
Baseline	4.949	4.022 (81,3)	4.952	4.015 (81,1)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	4.045 (81,7)	4.952	4.107 (82,9)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	3.901 (79,6)	4.879	4.026 (82,5)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	3.823 (78,7)	4.841	3.984 (82,3)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	3.768 (78,4)	4.789	3.925 (82,0)

Antihyperglykämische Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	3.697 (77,7)	4.731	3.847 (81,3)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	3.640 (77,2)	4.670	3.781 (81,0)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	3.569 (76,8)	4.601	3.688 (80,2)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	3.521 (76,6)	4.541	3.640 (80,2)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	3.447 (75,9)	4.479	3.564 (79,6)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	3.372 (75,1)	4.416	3.504 (79,3)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	2.215 (74,9)	2.905	2.294 (79,0)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	1.110 (74,3)	1.485	1.176 (79,2)
>72 Monate bis 78 Monate	218	157 (72,0)	221	179 (81,0)
>78 Monate bis 84 Monate	12	7 (58,3)	9	7 (77,8)
DPP-4-Hemmer				
Baseline	4.949	266 (5,4)	4.952	298 (6,0)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	84 (1,7)	4.952	212 (4,3)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	114 (2,3)	4.879	264 (5,4)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	128 (2,6)	4.841	312 (6,4)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	163 (3,4)	4.789	358 (7,5)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	179 (3,8)	4.731	379 (8,0)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	193 (4,1)	4.670	409 (8,8)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	226 (4,9)	4.601	430 (9,3)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	258 (5,6)	4.541	469 (10,3)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	280 (6,2)	4.479	502 (11,2)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	302 (6,7)	4.416	512 (11,6)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	217 (7,3)	2.905	371 (12,8)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	122 (8,2)	1.485	201 (13,5)
>72 Monate bis 78 Monate	218	29 (13,3)	221	37 (16,7)
>78 Monate bis 84 Monate	12	1 (8,3)	9	2 (22,2)
Glinide				
Baseline	4.949	26 (0,5)	4.952	40 (0,8)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	29 (0,6)	4.952	52 (1,1)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	35 (0,7)	4.879	47 (1,0)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	37 (0,8)	4.841	51 (1,1)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	36 (0,7)	4.789	54 (1,1)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	34 (0,7)	4.731	56 (1,2)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	37 (0,8)	4.670	53 (1,1)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	39 (0,8)	4.601	52 (1,1)

Antihyperglykämische Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	38 (0,8)	4.541	56 (1,2)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	38 (0,8)	4.479	54 (1,2)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	36 (0,8)	4.416	51 (1,2)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	30 (1,0)	2.905	34 (1,2)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	15 (1,0)	1.485	19 (1,3)
>72 Monate bis 78 Monate	218	2 (0,9)	221	6 (2,7)
>78 Monate bis 84 Monate	-	-	9	1 (11,1)
Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen				
Baseline	4.949	2.270 (45,9)	4.952	2.282 (46,1)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	2.289 (46,3)	4.952	2.440 (49,3)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	2.044 (41,7)	4.879	2.369 (48,6)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	1.976 (40,7)	4.841	2.307 (47,7)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	1.911 (39,8)	4.789	2.259 (47,2)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	1.838 (38,6)	4.731	2.196 (46,4)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	1.815 (38,5)	4.670	2.138 (45,8)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	1.747 (37,6)	4.601	2.064 (44,9)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	1.710 (37,2)	4.541	2.001 (44,1)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	1.654 (36,4)	4.479	1.914 (42,7)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	1.612 (35,9)	4.416	1.853 (42,0)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	1.085 (36,7)	2.905	1.198 (41,2)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	570 (38,2)	1.485	628 (42,3)
>72 Monate bis 78 Monate	218	94 (43,1)	221	94 (42,5)
>78 Monate bis 84 Monate	12	5 (41,7)	9	3 (33,3)
Insulin				
Baseline	4.949	1.189 (24,0)	4.952	1.174 (23,7)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	1.243 (25,1)	4.952	1.366 (27,6)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	1.209 (24,7)	4.879	1.426 (29,2)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	1.208 (24,9)	4.841	1.478 (30,5)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	1.227 (25,5)	4.789	1.542 (32,2)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	1.224 (25,7)	4.731	1.597 (33,8)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	1.270 (27,0)	4.670	1.623 (34,8)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	1.265 (27,2)	4.601	1.623 (35,3)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	1.282 (27,9)	4.541	1.660 (36,6)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	1.293 (28,5)	4.479	1.679 (37,5)

Antihyperglykämische Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	1.298 (28,9)	4.416	1.688 (38,2)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	872 (29,5)	2.905	1.147 (38,5)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	428 (28,6)	1.485	606 (40,8)
>72 Monate bis 78 Monate	218	64 (29,4)	221	89 (40,3)
>78 Monate bis 84 Monate	12	3 (25,0)	9	4 (44,4)
Thiazolidindione				
Baseline	4.949	100 (2,0)	4.952	68 (1,4)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	101 (2,0)	4.952	100 (2,0)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	82 (1,7)	4.879	104 (2,1)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	74 (1,5)	4.841	103 (2,1)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	74 (1,5)	4.789	97 (2,0)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	79 (1,7)	4.731	98 (2,1)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	77 (1,6)	4.670	102 (2,2)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	76 (1,6)	4.601	100 (2,2)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	76 (1,7)	4.541	104 (2,3)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	77 (1,7)	4.479	106 (2,4)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	75 (1,7)	4.416	102 (2,3)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	52 (1,8)	2.905	68 (2,3)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	31 (2,1)	1.485	35 (2,4)
>72 Monate bis 78 Monate	218	7 (3,2)	221	3 (1,4)
>78 Monate bis 84 Monate	-	-	9	1 (11,1)
GLP-1-Rezeptoragonisten				
Baseline	4.949	91 (1,8)	4.952	99 (2,0)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	6 (0,1)	4.952	14 (0,3)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	7 (0,1)	4.879	22 (0,5)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	9 (0,2)	4.841	23 (0,5)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	12 (0,2)	4.789	22 (0,5)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	18 (0,4)	4.731	25 (0,5)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	18 (0,4)	4.670	29 (0,6)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	19 (0,4)	4.601	35 (0,8)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	22 (0,5)	4.541	35 (0,8)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	26 (0,6)	4.479	38 (0,8)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	28 (0,6)	4.416	47 (1,1)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	24 (0,8)	2.905	38 (1,3)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	16 (1,1)	1.485	19 (1,3)

Antihyperglykämische Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
>72 Monate bis 78 Monate	218	4 (1,8)	221	5 (2,3)
>78 Monate bis 84 Monate	12	1 (8,3)	-	-
SGLT 2-Inhibitoren				
Baseline	4.949	2 (0,0)	4.952	1 (0,0)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	3 (0,1)	4.952	6 (0,1)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	9 (0,2)	4.879	24 (0,5)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	15 (0,3)	4.841	56 (1,2)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	54 (1,1)	4.789	93 (1,9)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	109 (2,3)	4.731	149 (3,1)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	159 (3,4)	4.670	212 (4,5)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	180 (3,9)	4.601	270 (5,9)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	219 (4,8)	4.541	323 (7,1)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	249 (5,5)	4.479	353 (7,9)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	265 (5,9)	4.416	370 (8,4)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	187 (6,3)	2.905	266 (9,2)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	122 (8,2)	1.485	161 (10,8)
>72 Monate bis 78 Monate	218	46 (21,1)	221	49 (22,2)
>78 Monate bis 84 Monate	12	4 (33,3)	9	1 (11,1)
Andere blutzuckersenkende Medikamente				
Baseline	4.949	20 (0,4)	4.952	25 (0,5)
>Baseline bis 6 Monate	4.949	21 (0,4)	4.952	28 (0,6)
>6 Monate bis 12 Monate	4.898	22 (0,4)	4.879	31 (0,6)
>12 Monate bis 18 Monate	4.856	21 (0,4)	4.841	32 (0,7)
>18 Monate bis 24 Monate	4.807	24 (0,5)	4.789	32 (0,7)
>24 Monate bis 30 Monate	4.757	24 (0,5)	4.731	32 (0,7)
>30 Monate bis 36 Monate	4.712	23 (0,5)	4.670	32 (0,7)
>36 Monate bis 42 Monate	4.645	22 (0,5)	4.601	28 (0,6)
>42 Monate bis 48 Monate	4.597	21 (0,5)	4.541	25 (0,6)
>48 Monate bis 54 Monate	4.542	21 (0,5)	4.479	25 (0,6)
>54 Monate bis 60 Monate	4.488	24 (0,5)	4.416	24 (0,5)
>60 Monate bis 66 Monate	2.957	23 (0,8)	2.905	17 (0,6)
>66 Monate bis 72 Monate	1.494	15 (1,0)	1.485	7 (0,5)
>72 Monate bis 78 Monate	218	3 (1,4)	221	1 (0,5)

Antihyperglykämische Begleitmedikation im Studienverlauf	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	N	n (%)	N	n (%)
DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; n: Anzahl Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie SGLT 2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2				

Tabelle 4-19: Patienten mit mindestens einer zusätzlichen antihyperglykämische Intervention* bis zum jeweiligen Messzeitpunkt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Visite	Dulaglutid (N=4.949)		Placebo (N=4.952)	
	M	m (%)	M	m (%)
Mindestens eine zusätzliche antihyperglykämische Intervention im gesamten Studienverlauf	4.949	2.086 (42,15)	4.952	2.825 (57,05)
Bis Visite 4 (Monat 0,5)	4.949	155 (3,13)	4.952	203 (4,10)
Bis Visite 5 (Monat 3)	4.946	286 (5,78)	4.949	574 (11,60)
Bis Visite 6 (Monat 6)	4.920	511 (10,39)	4.917	960 (19,52)
Bis Visite 7 (Monat 12)	4.898	743 (15,17)	4.879	1.342 (27,51)
Bis Visite 8 (Monat 18)	4.856	919 (18,93)	4.841	1.580 (32,64)
Bis Visite 9 (Monat 24)	4.807	1.107 (23,03)	4.789	1.832 (38,25)
Bis Visite 10 (Monat 30)	4.757	1.249 (26,26)	4.731	1.991 (42,08)
Bis Visite 11 (Monat 36)	4.712	1.398 (29,67)	4.670	2.157 (46,19)
Bis Visite 12 (Monat 42)	4.645	1.487 (32,01)	4.601	2.261 (49,14)
Bis Visite 13 (Monat 48)	4.597	1.602 (34,85)	4.541	2.350 (51,75)
Bis Visite 14 (Monat 54)	4.542	1.683 (37,05)	4.479	2.406 (53,72)
Bis Visite 15 (Monat 60)	4.488	1.731 (38,57)	4.416	2.442 (55,30)
Bis Visite 16 (Monat 66)	2.957	1.211 (40,95)	2.905	1.697 (58,42)
Bis Visite 17 (Monat 72)	1.494	678 (45,38)	1.485	923 (62,15)
Bis Visite 18 (Monat 78)	218	122 (55,96)	221	149 (67,42)
Bis Visite 19 (Monat 84)	12	8 (66,67)	9	6 (66,67)
* Zusätzliche antihyperglykämische Interventionen für Patienten, die die HbA _{1c} -Ziele nicht erreicht hatten oder bei denen schwere Hyperglykämien auftraten. HbA _{1c} : Glykosyliertes Hämoglobin; M: Anzahl der Patienten zu der jeweiligen Visite; m: Anzahl der Patienten mit erster antihyperglykämischer Intervention; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Insgesamt wurden mehr kardiovaskuläre Therapien im Placebo-Arm verabreicht. Unter Placebo wurden zu jedem Zeitpunkt nach Baseline mehr antihyperglykämische Therapien (neu)

eingesetzt bzw. angepasst als unter Dulaglutid. Die fortwährende Optimierung der antihyperglykämischen Therapie war somit im gesamten Studienverlauf gewährleistet.

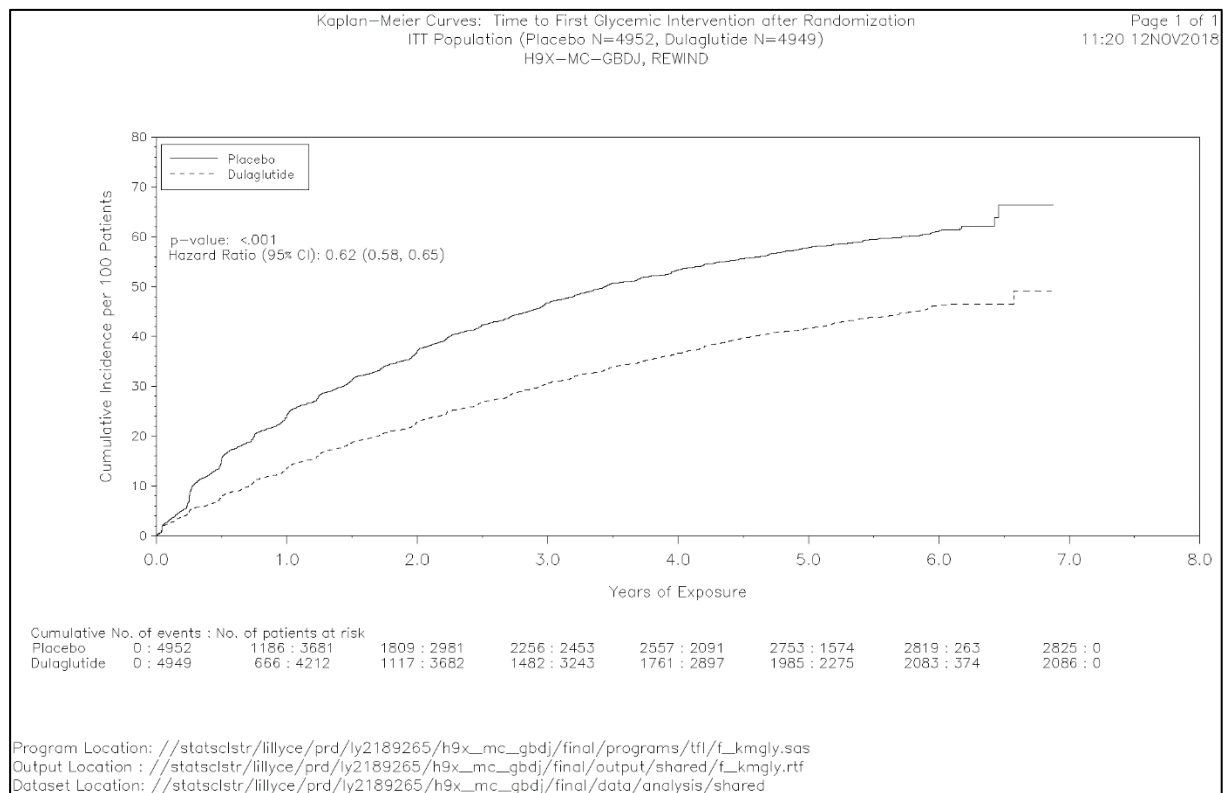


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für eine neue antihyperglykämische Therapie ab Baseline - Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Die fortwährende Optimierung der antihyperglykämischen Therapie war in beiden Armen im gesamten Studienverlauf gewährleistet und wurde häufiger im Placebo + SoC²-Arm umgesetzt. (HR: 0,62 [0,58;0,65]; p<0,001)

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.

4.3.1.2.1.5 Studienbeschreibung H9X-MC-GBDJ (REWIND)

4.3.1.2.1.5.1 Patientenkollektiv und Generalisierbarkeit

Die REWIND-Studie ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblind durchgeführte, multizentrische, internationale, Phase-III-Langzeitstudie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in welcher bei erwachsenen Patienten mit T2DM geprüft wurde, ob eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg (1 x wöchentlich) in Kombination mit einer SoC² gegenüber

einer SoC² bezüglich des Auftretens schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE-3) überlegen ist. Außerdem wurde in dieser Langzeitstudie die Sicherheit/Verträglichkeit der eingesetzten Therapien untersucht. Hierzu wurde folgendes Patientenkollektiv eingeschlossen:

- Bestehender oder neu diagnostizierter T2DM
- HbA_{1c}-Ausgangswert von $\leq 9,5\%$
- Keine antidiabetische Medikation oder stabile Dosis von einem oder zwei oralen Antidiabetika (OAD), +/- GLP-1-RA²² +/- Basalinsulin (1 bis 2 Injektionen/Tag) über mindestens 3 Monate
- BMI ≥ 23 kg/m²
- Alter ≥ 50 Jahre und mit klinisch manifester vaskulärer Erkrankung, definiert durch mindestens 1 der folgenden Kriterien: Vorangegangener Myokardinfarkt; vorangegangener ischämischer Schlaganfall; koronare Revaskularisation ≥ 2 Jahre zuvor; Karotis- oder periphere Revaskularisation ≥ 2 Monate zuvor; Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris; per Bildgebung nachgewiesene Ischämie der Herzkranzgefäße; perkutane Koronarintervention.

oder

- Alter ≥ 55 Jahre und mit subklinischer vaskulärer Erkrankung, definiert durch mindestens 1 der folgenden Kriterien: Dokumentierte Ischämie der Herzkranzgefäße (Belastungstest oder Bildgebung); arterielle Stenose von $\geq 50\%$ bei Herzkranzgefäßen, Karotis oder unteren Extremitäten; Knöchel-Arm-Index $< 0,9$; eGFR dauerhaft < 60 ml/(min)/1,73 m²; Bluthochdruck mit linksventrikulärer Hypertrophie; persistierende Albuminurie.

oder

- Alter ≥ 60 Jahre und mit mindestens 2 der folgenden Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse: Jegliches Rauchen; lipidmodifizierende Behandlung oder unbehandeltes Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin von ≥ 130 mg/Deziliter (dL) in den letzten 6 Monaten; High-Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin von < 40 mg/dL bei Männern und < 50 mg/dL bei Frauen oder Triglyzeride von ≥ 200 mg/dL in den letzten 6 Monaten; Einnahme von ≥ 1 Antihypertonikum oder unbehandelter systolischer Blutdruck von ≥ 140 mm Hg oder diastolischer Blutdruck von ≥ 95 mm Hg; Taille-Hüft-Quotient von > 1 bei Männern und $> 0,8$ bei Frauen.

²² Patienten mit DPP-4-Hemmer oder GLP-1 Analogon mussten bereit sein, den DPP-4-Hemmer oder das GLP-1 Analogon abzusetzen, nachdem ihre Eignung bestätigt war.

Patienten mit einer schweren Hypoglykämie innerhalb eines Jahres vor Randomisierung, mit einem akuten koronaren oder zerebrovaskulären Ereignis in den letzten zwei Monaten vor Randomisierung, mit einer geplanten Revaskularisation der Koronararterien, der Karotiden oder der peripheren Arterien, die dialysepflichtig waren oder eine chronische Niereninsuffizienz ($\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) aufwiesen, eine Pankreatitis oder schwere Lebererkrankung in der Anamnese hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Für eine vollständige Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien siehe Anhang 4-E.

Das Studienkollektiv, das für die REWIND-Studie entsprechend den Einschlusskriterien (siehe oben) rekrutiert wurde, weist damit insgesamt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Es besteht aus Patienten mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung, subklinischen Gefäßerkrankungen sowie mehreren Risikofaktoren, und ist damit breiter aufgestellt als bisherige CVOT der Wirkstoffklasse der GLP-1-RA.

Der Anteil Patienten mit klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung an der gesamten Studienpopulation lag bei 31% [1]. Das mittlere Alter der REWIND-Studienpopulation betrug 66 Jahre, die Verteilung der Geschlechter (46% Frauen) war annähernd gleich und entsprach damit weitgehend der Patientenstruktur des Disease Management Programm (DMP) Nordrhein für T2DM (550.245 Patienten in 2017; mittleres Alter ca. 68 Jahre, ca. 49% Frauen) [50] sowie Daten der Betriebskrankenkassen (BKK; 239.485 Patienten 2007-2015; mittleres Alter 67,7 Jahre, 44% Frauen) [51]. Ebenso war die Häufigkeit verschiedener Formen manifester kardiovaskulärer Erkrankungen in der REWIND-Studienpopulation vergleichbar mit der entsprechenden Prävalenz im DMP Nordrhein, z. B. koronare Herzkrankheit (KHK) 28,5% vs. 27,0%, Herzinsuffizienz 8,6% vs. 8,2% und periphere arterielle Verschlusskrankheit 8,6% vs. 8,6% (jeweils REWIND-Studienpopulation [29] vs. DMP Nordrhein [50]). Insgesamt betrachtet ist auch der Anteil Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in der REWIND-Studie in Höhe von 31% vergleichbar mit der entsprechenden Prävalenz in der Gesamtpopulation der Patienten mit T2DM mit einem Anteil von ca. 32% [52] bzw. mit dem durch die Schiedsstelle des GKV-Spitzenverbands festgelegten diesbezüglichen Anteil von 35% [53]. Aktuelle Daten weisen auf einen höheren diesbezüglichen Anteil (vorbehaltlich der Definition „manifeste kardiovaskuläre Erkrankung“) hin (siehe [54] und [55] bzw. Abschnitt 3.2.3 in den Modulen 3).

Somit sind die Ergebnisse der REWIND-Studie vor dem Hintergrund der eingeschlossenen Population auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die von Experten geforderte Berücksichtigung von Populationen mit unterschiedlich hohen kardiovaskulären Risikograden in CVOT [56] wird durch die REWIND-Studie erfüllt.

Bei der REWIND-Studie handelt es sich um eine kardiovaskuläre Endpunktstudie an Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko, sowohl inklusive solcher Patienten mit stattgehabtem kardiovaskulärem Ereignis als auch solcher, die lediglich Risikofaktoren aufwiesen (siehe Einschlusskriterien weiter oben). In der REWIND-Studie wurden „harte“ und besonders für Patienten mit T2DM relevante Endpunkte, vor allem das Auftreten von MACE-3 mit den Komponenten „Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache“, „Nicht-tödlicher

Myokardinfarkt“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“, aber auch z. B. Gesamtmortalität, Hospitalisierungen, revaskularisierende Prozeduren sowie mikrovaskuläre Komplikationen des T2DM und vor allem Nephropathie, über einen längeren Zeitraum (mediane Behandlungszeit von 5,2 Jahren) untersucht.

Die Qualität und Vollständigkeit der Datenlage war sehr hoch: Insgesamt konnte für 99,7% der Patienten der Vitalstatus (lebend oder verstorben) bei Studienbeendigung erfasst werden, 97,1% der Patienten hatten vollständige Daten zum primären Endpunkt. Dies weist auf eine sehr gute Studienqualität hin.

Die REWIND-Studie schloss 9.901 Patienten aus 24 Ländern ein und hatte eine Gesamtdauer von ungefähr 7 Jahren (mediane Behandlungszeit von 5,2 Jahren) [29]. Sie ist somit bis dato die größte und längste CVOT bei Patienten mit T2DM mit GLP-1-RA an einem breiten Patientenkollektiv, das auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

In der REWIND-Studie erfolgte eine adäquate Randomisierung, die Studie wurde doppelblind durchgeführt. 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. Das Verzerrungspotenzial der Studie wird daher als niedrig eingestuft. Die in der Studie untersuchten patientenrelevanten Endpunkte wurden valide operationalisiert und weisen ebenso ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

In der REWIND-Studie wurde zudem für die Bewertung von Todesfällen, kardiovaskulären Ereignissen, bestimmten unerwünschten Ereignissen bezüglich Pankreatitis und Schilddrüse ein verblindetes, unabhängiges externes CEC eingesetzt.

4.3.1.2.1.5.2 Eignung der durchgeführten SoC der REWIND-Studie für die Nutzenbewertung

In der REWIND-Studie wurden Dulaglutid in Kombination mit einer SoC, bestehend aus einer antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie, im Vergleich zu Standardtherapie verabreicht. Die blutzuckersenkende Therapie, und damit auch deren fortwährende Anpassung und Optimierung, erfolgte nach Maßgabe des Prüfarztes gemäß gültiger (inter-)nationaler Leitlinien und/oder nationaler Therapiestandards. Ebenso erfolgte die kardiovaskuläre Begleittherapie (Antihypertensiva, Lipidsenker, Antikoagulanzen und weitere Medikationen) nach Maßgabe des Prüfarztes bzw. des regulären Arztes eines Patienten gemäß aktueller Leitlinien und entsprechend des klinischen Zustands des Patienten. Die ständige patientenindividuelle Anpassung und Optimierung dieser antidiabetischen und kardiovaskulären Standardtherapie zeigt sich im Verlauf der blutzuckersenkenden und kardiovaskulären Begleittherapie (Tabelle 4-12 und folgende).

Somit steht die in der REWIND-Studie durchgeführte Standardtherapie bezüglich Blutzuckersenkung und Therapien der kardiovaskulären Komorbiditäten im Einklang mit den Empfehlungen der deutschen sowie der europäischen [57] und amerikanischen [58] Fachgesellschaften, inkl. derzeit vorliegender Therapieempfehlungen der NVL und der

Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) [15,59]. Diese besagen, dass „Zielwerte“ bzw. „Zielkorridore“ nicht nur durch den Diabetes definiert sind, sondern auch von Alter, Begleiterkrankungen, Komplikationen einer Behandlung sowie begleitenden Risikofaktoren abhängen [15]. Dementsprechend können die diesbezüglich gestellten Voraussetzungen des G-BA („Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patienten mit T2DM (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u.a.) eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des T2DM durchgeführt wird“) [9] ebenso als erfüllt angesehen werden.

Der mediane HbA_{1c}-Wert der in die REWIND-Studie eingeschlossenen Patienten lag vor Behandlungsbeginn bei 7,2%. Im Laufe der REWIND-Studie erfolgte eine wie oben beschrieben gemäß Studienprotokoll patientenindividuelle Anpassung der blutzuckersenkenden Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes, falls nötig. So kann, unabhängig vom tatsächlichen Vorliegen bzw. Erreichen bestimmter Zielwerte/-korridore, davon ausgegangen werden, dass die in der Studie durchgeführten Maßnahmen adäquat waren, da sich diese protokollgemäß immer am momentanen Bedarf des einzelnen Patienten ausgerichtet haben. Auch die NVL sieht die Möglichkeit patientenindividueller Therapieziele, die oberhalb oder unterhalb des medizinisch definierten Zielkorridors liegen können [15]. Nichtsdestotrotz lag der mittlere HbA_{1c}-Wert in der REWIND-Studie zu jedem Zeitpunkt nach Baseline etwa im in der NVL vorgegebenen diesbezüglichen Zielkorridor. Eine optimale Anpassung der Blutzuckereinstellung war somit, sofern nach Maßgabe des Prüfarztes angezeigt, während der gesamten Studie gewährleistet und ist auch tatsächlich erfolgt. Weiterhin wurden Subgruppenanalysen für Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert zu Baseline <7,2% vs. ≥7,2% (Median) sowie gemäß NVL [15] <7,5% vs. ≥7,5% durchgeführt. Bei diesen Subgruppenanalysen zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation, d. h. die Ergebnisse der REWIND-Studie gelten unabhängig von einem etwaigen zu Baseline bestehenden HbA_{1c}-Wert.

Analog zur blutzuckersenkenden Therapie erfolgte in der REWIND-Studie eine fortwährende Anpassung der kardiovaskulären Begleittherapie, sofern dies patientenindividuell nach Maßgabe des Prüfarztes angezeigt war. Die Umsetzung dieser Vorgabe zeigt sich bspw. anhand des Anteils Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≤140mmHg²³: Diesen erreichten bei allen Patienten der REWIND-Studie zu Studienbeginn ca. 60% und der Anteil steigerte sich in den folgenden Jahren um mehrere Prozentpunkte auf 78%, wobei aufgrund der ereignisgetriebenen Studiendauer eine Abnahme der zugrunde gelegten Patientenzahl zu berücksichtigen ist (N=324 zu Monat 78 mit höchstem Anteil Patienten ≤140mmHg in Höhe von ca. 78%) [61]. Die steigenden Anteile von Patienten mit einem gut eingestellten Blutdruck

²³ Sowohl die NVL [15] als auch die Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter“ der DDG [60] empfehlen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus einen systolischen Blutdruck von unter 140 mmHg.

zeigen, dass eine Anpassung auch der kardiovaskulären Begleitmedikation während der gesamten Studienlaufzeit möglich war und tatsächlich durchgeführt wurde.

Bei der REWIND-Studie handelt es sich um eine internationale Studie, die Patienten aus 24 Ländern eingeschlossen hatte. Die in den beiden Behandlungsarmen eingesetzte Standardtherapie, bestehend aus einer patientenindividuellen antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie, wurde in der Studie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard durchgeführt. Zur Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten deutschen Versorgungskontext wurde das Subgruppenmerkmal OECD-Land ausgewertet (OECD-Land vs. Nicht-OECD-Land). Mehr als die Hälfte der Patienten kamen aus einem OECD-Land. In den bezüglich des Merkmals „OECD-Land“ durchgeführten Subgruppenanalysen zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die in der REWIND-Studie durchgeführte Standardtherapie, bestehend aus einer patientenindividuellen antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie, sich nicht relevant vom deutschen Versorgungskontext unterscheidet.

4.3.1.2.1.5.3 Darstellung der Gesamtpopulation der REWIND-Studie

Die Darstellung der REWIND-Studie erfolgt weiterhin dahingehend, dass die Gesamtpopulation der Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet präsentiert wird. Dies steht im Einklang mit der bisherigen Bewertungspraxis der G-BA im vergleichbaren Fällen der Nutzenbewertungen von CVOT in der Indikation T2DM [4,7,62]. Zudem ist diesbezüglich zu berücksichtigen, dass die antidiabetische Begleittherapie im Laufe der Studie fortwährend angepasst und optimiert wurde. Eine Betrachtung der einzelnen Dulaglutid-Therapieregime zu Baseline einerseits und der Ergebnisse der Endpunkte zum Studienende andererseits ist somit nicht sachgerecht, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Therapieregime zu Baseline im Laufe der Studie konstant geblieben sind. Somit gelten die Ergebnisse der Gesamtpopulation der REWIND-Studie Anwendungsgebiet-übergreifend für alle mit Dulaglutid in Kombination mit einer SoC² behandelten erwachsenen Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

4.3.1.2.1.5.4 Fazit

Die REWIND-Studie ist aufgrund ihrer Größe (9.901 randomisierte Patienten), ihrer Dauer (mediane Behandlungszeit 5,2 Jahre) - bis dato die längste und größte CVOT-Studie mit GLP-1-RA - und ihrer besonders hohen methodischen Qualität sowie der adäquaten Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten für die Nutzenbewertung von Dulaglutid als relevant anzusehen. Die Ergebnisse der REWIND-Studie sind vor dem Hintergrund der eingeschlossenen Population auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Ergebnisse der REWIND-Studie sind erstmalig unter den CVOT mit GLP-1-RA für die Behandlung des breiten Patientenkollektivs der Menschen mit T2DM von Bedeutung, können auf die Mehrheit der T2DM-Patienten übertragen werden und liefern somit wichtige Evidenz, die über die bisher verfügbaren Daten aus kardiovaskulären Endpunktstudien zu GLP-1-RA hinausgeht.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-20: 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-GBDJ (REWIND)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung erfolgte mittels „Interaktives Sprach-/Web-Dialogsystem (IVRS/IWRS)“. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. 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 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/-kategorie	H9X-MC-GBDJ (REWIND)
Mortalität	
Gesamt mortalität	ja
Morbidität	
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität	
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)	ja
Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)	ja
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummer Myokardinfarkte)	ja
Nicht-tödlicher Schlaganfall	ja
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	ja
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	ja
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4) ^a	ja
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	ja
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz	ja
Revaskularisation (gesamt) bzw. Revaskularisation der Koronararterien, der Karotisarterien oder der peripheren Arterien	ja
Mikrovaskuläre Folgekomplikationen	
Kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt	ja
Diabetische Retinopathie	ja
Diabetische Retinopathie, welche eine Lasertherapie erfordert	ja
Diabetische Retinopathie, welche eine Vitrektomie erfordert	ja
Diabetische Retinopathie, welche eine Anti-VEGF-Therapie erfordert	ja
Nephropathie	ja
Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g)	ja
Chronische Nierenersatztherapie	ja
≥30%-ige Abnahme der eGFR	ja
Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion	ja

Endpunkt/-kategorie	H9X-MC-GBDJ (REWIND)
Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse	ja
Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache	ja
HbA _{1c} -Wert	ja
Frakturen	ja
Cholelithiasis	ja
Kognitive Funktion mittels MoCA	ja
Kognitive Funktion mittels DSST	ja
Erektile Funktion mittels IIEF	ja
Nebenwirkungen	
Unerwünschte Ereignisse ^b	ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	ja
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll	
Akute Pankreatitis	ja
Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse	ja
Krebserkrankungen	
Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut)	ja
Pankreaskarzinom	ja
Medulläres Schilddrüsenkarzinom und C-Zell-Hyperplasie	ja
Schilddrüsenkarzinom	ja
Schwere Hypoglykämien	ja
Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/ Überempfindlichkeits-Reaktionen	ja
Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse	ja
Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen	ja
Schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse	ja
Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache	ja

Endpunkt/-kategorie	H9X-MC-GBDJ (REWIND)
a: Beinhaltet neben den Komponenten des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (MACE-3) zusätzlich den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“ b: 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. DSST: Digit Symbol Substitution Test; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; IIEF: International Index of Erectile Function; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; mg/g: Milligramm/Gramm; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UACR: Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor	

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 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	- Anzahl der Todesfälle jeglicher Ursache während der Studie. - Alle während der Studie gemeldeten Todesfälle wurden unabhängig davon, ob sie als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet wurden, von einem verblindeten, unabhängigen externen Endpunkt-Bewertungskomitee (CEC) bezüglich der Todesursache adjudiziert und als Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache bzw. als Tod aufgrund einer nicht-kardiovaskulären Ursache kategorisiert. - Der Endpunkt wurde analysiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses nach Randomisierung; die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein. - Für die Analysen der Gesamtmortalität wurden die Patienten zum Zeitpunkt der finalen Visite, sofern der Patient nachweislich noch gelebt hat, zensiert. Sofern der Patient die Studie vorzeitig abbrach, erfolgte die Zensierung zu dem Datum, von dem der Prüfarzt ermitteln konnte, dass der Patient noch gelebt hat. - Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
CEC: Endpunkt-Bewertungskomitee	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-23: 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. Zudem wurden die dem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen externen CEC 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.

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 4-24: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamtmortalität	536 / 4.949 (10,8)	592 / 4.952 (12,0)	0,90 ^a [0,80, 1,01] 0,067 ^b
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt b: Der p-Wert wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als fester Effekt berechnet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie			

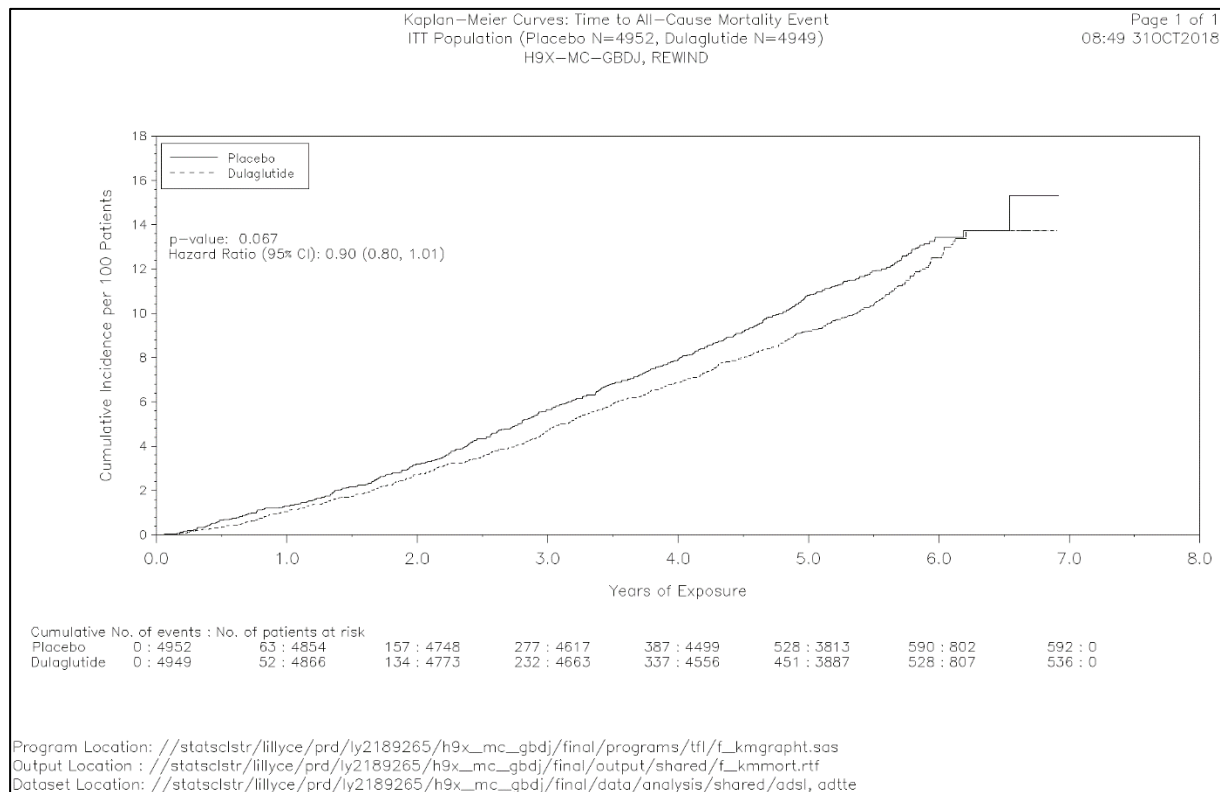


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtmortalität“

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Gesamtmortalität“ kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,90 [0,80;1,01]; p=0,067) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

Dabei traten in der Studie insgesamt 1.128 Todesfälle, davon 536 (10,8%) im Dulaglutid- und 592 (12,0%) im Placebo-Arm, auf.

Es wurden insgesamt 663 Todesfälle (317 [6,4%] im Dulaglutid- und 346 (7,0%) im Placebo-Arm) als Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache adjudiziert. Davon waren 125 Todesfälle (59 [1,2%] und 66 [1,3%]) ungeklärter Ursache (die Todesursache konnte durch das CEC nicht festgestellt werden). 465 Todesfälle (219 [4,4%] und 246 [5,0%]) wurden als Tod aufgrund einer nicht-kardiovaskulären Ursache kategorisiert. Unter nicht-kardiovaskulär bedingten Todesursachen waren maligne Erkrankungen (111 [2,2%] und 112 [2,3%]) und Infektionen (45 [0,9%] und 59 [1,2%]) die häufigsten Ursachen.

Alle Todesursachen, deren Klassifikation und die Aufteilung zwischen den Studienarmen sind in der Tabelle 4-25 dargestellt.

Tabelle 4-25: „Gesamtmortalität“ nach Ursache aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Dulaglutid (N=4.949)	Placebo (N=4.952)
Alle Todesfälle	536 (10,8)	592 (12,0)
Kardiovaskuläre Ursachen (n [%])	317 (6,4)	346 (7,0)
Akuter Myokardinfarkt	40 (0,8)	43 (0,9)
Plötzlicher Herztod	111 (2,2)	108 (2,2)
Herzversagen oder kardiogener Schock	36 (0,7)	41 (0,8)
Schlaganfall	29 (0,6)	36 (0,7)
Andere kardiovaskuläre Ursachen	42 (0,8)	52 (1,1)
Unbekannte Ursachen	59 (1,2)	66 (1,3)
Nicht-kardiovaskuläre Ursachen (n [%])	219 (4,4)	246 (5,0)
Pulmonale Ursachen	19 (0,4)	27 (0,5)
Renale Ursachen	11 (0,2)	7 (0,1)
Gastrointestinale Ursachen	11 (0,2)	11 (0,2)
Infektionen	45 (0,9)	59 (1,2)
Maligne Neoplasien	111 (2,2)	112 (2,3)
Nicht-kardiovaskuläre Eingriffe	1 (0,0)	0 (0,0)
Degenerative neurologische Ursachen (kein Schlaganfall)	4 (0,1)	2 (0,0)
Andere nicht-kardiovaskuläre Ursachen	17 (0,3)	28 (0,6)
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 (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Dies gilt auch für alle nachfolgenden Endpunkte.

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 Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität– RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	• Kombiniertes kardiovaskuläres Ereignis (MACE-3) bestehend aus folgenden Komponenten: ○ Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache) ○ Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummer Myokardinfarkte) ○ Nicht-tödlicher Schlaganfall. • <u>Sensitivitätsanalyse:</u> Kombiniertes kardiovaskuläres Ereignis (MACE-3) (ohne stumme Myokardinfarkte) bestehend aus folgenden Komponenten: ○ Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache) ○ Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (ohne stumme Myokardinfarkte) ○ Nicht-tödlicher Schlaganfall. • Kombiniertes kardiovaskuläres Ereignis (MACE-4) bestehend aus folgenden Komponenten: ○ Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache) ○ Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummer Myokardinfarkte) ○ Nicht-tödlicher Schlaganfall ○ Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris. • Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) • Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) • Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris • Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz • Revaskularisation (gesamt) bzw. Revaskularisation der Koronararterien, der Karotisarterien oder der peripheren Arterien • Die Endpunkte wurden analysiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses nach Randomisierung; die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein. • Für alle Analysen wurden die Patienten zum Zeitpunkt der finalen Visite, zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs oder zum Zeitpunkt des Todes (bzw. nicht-kardiovaskulär bedingten Todes im Falle von MACE-3 und MACE-4) zensiert, je nachdem, welches dieser Ereignisse als erstes stattfand. Das Datum der Zensierung wurde für alle Patienten verwendet, bei denen das infrage kommende Endpunktereignis nicht stattfand. • Die Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten Endpunkt-Bewertungskomitee adjudiziert. • Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität“ 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. Zudem wurden die dem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen externen CEC 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.

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

4.3.1.3.1.2.1 Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt (MACE-3)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt (MACE-3)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt (MACE-3)	594 / 4.949 (12,0)	663 / 4.952 (13,4)	0,88 ^a [0,79;0,99] 0,026 ^b
Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)	317 / 4.949 (6,4)	346 / 4.952 (7,0)	0,91 ^a [0,78;1,06] 0,211 ^b
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummer Myokardinfarkte)	205 / 4.949 (4,1)	212 / 4.952 (4,3)	0,96 ^a [0,79;1,16] 0,652 ^b
Nicht-tödlicher Schlaganfall	135 / 4.949 (2,7)	175 / 4.952 (3,5)	0,76 ^a [0,61;0,95] 0,017 ^b
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt b: Der p-Wert wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als fester Effekt berechnet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie			

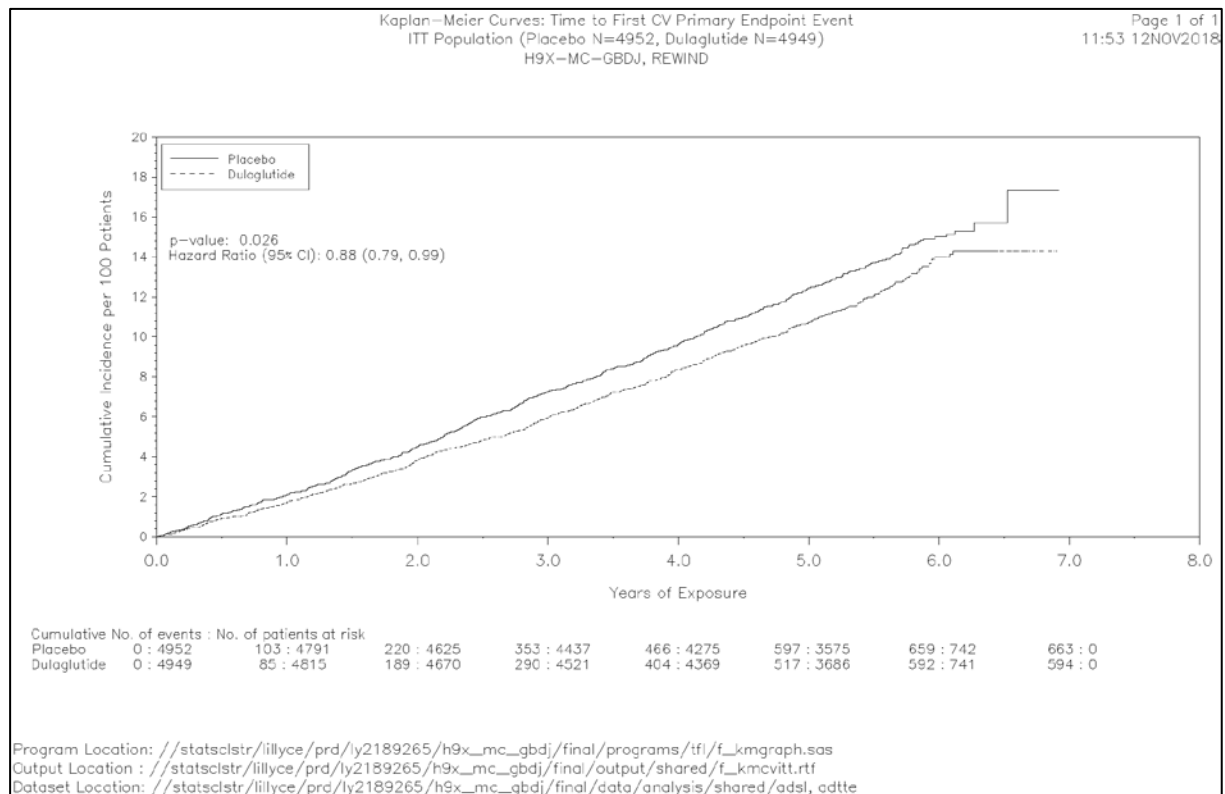


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“

MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis

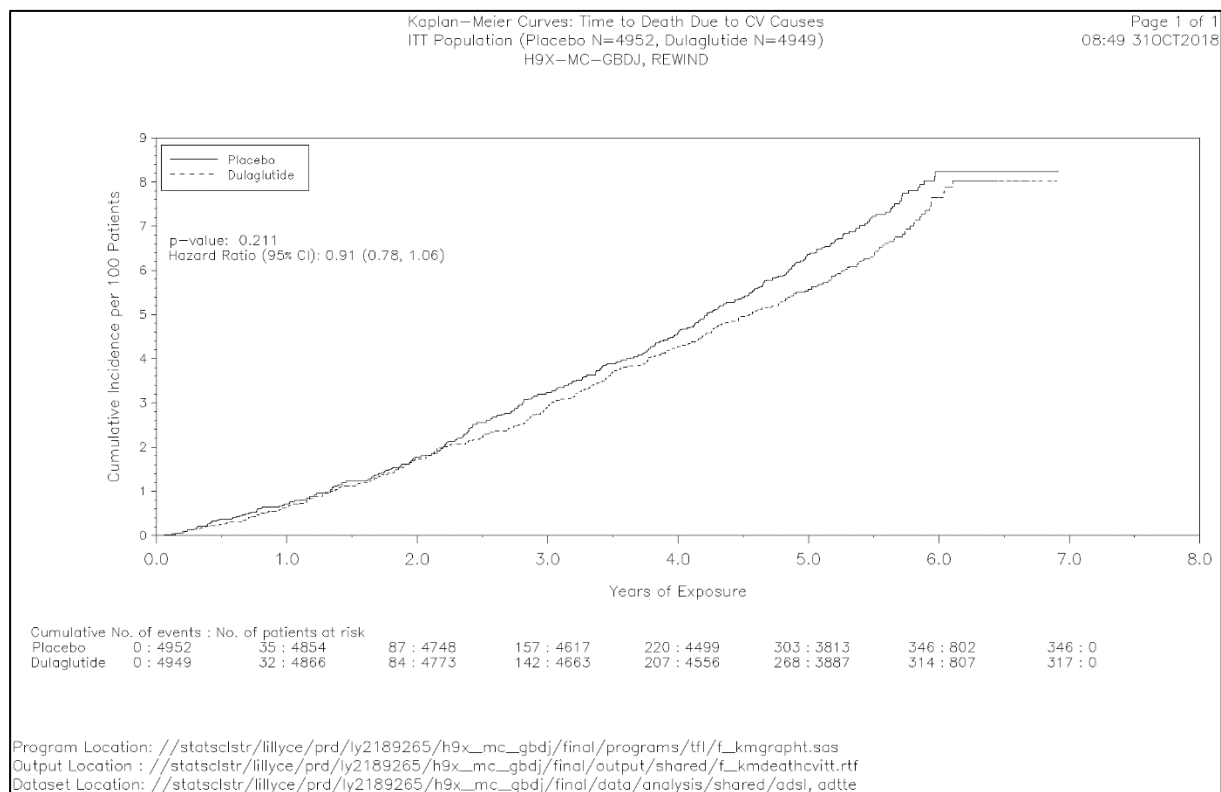


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für „Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)“

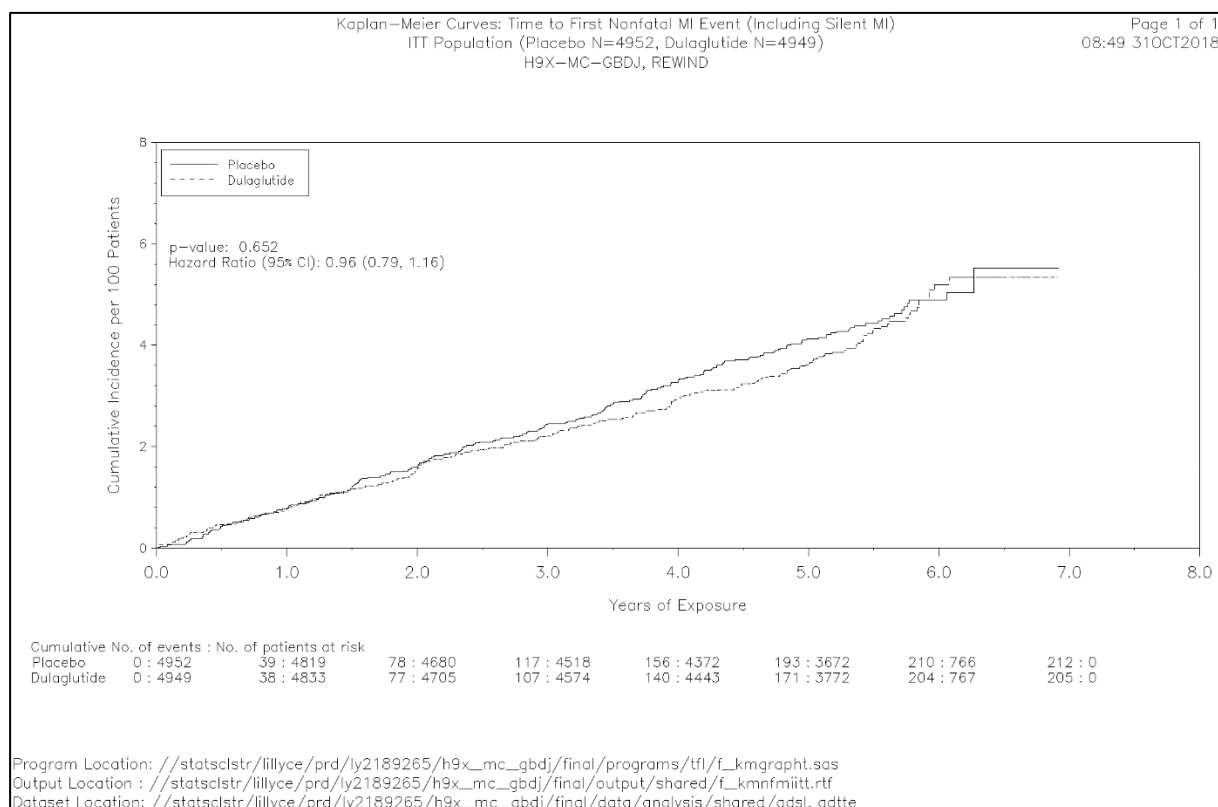


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummer Myokardinfarkte)“

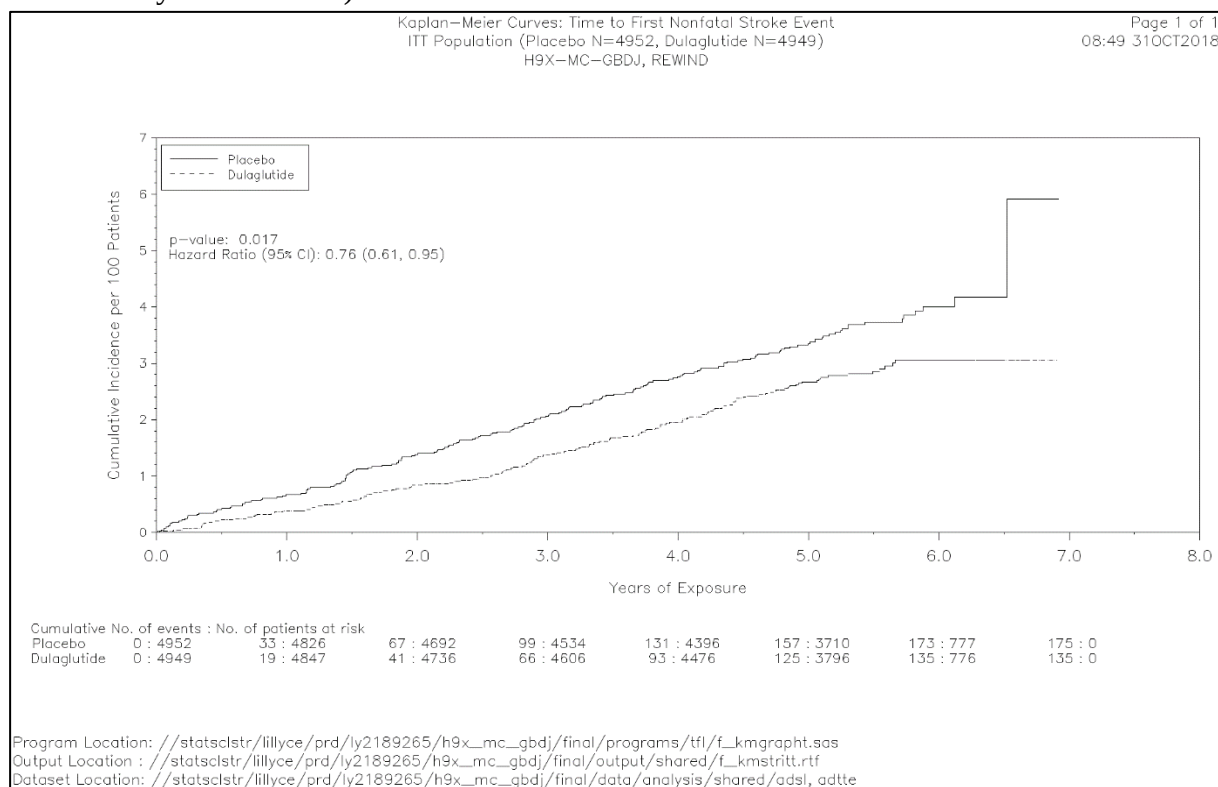


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für „Nicht-tödlicher Schlaganfall“

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“ ein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,88 [0,79;0,99]; p=0,026) zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

Bezüglich der Komponente „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,76 [0,61;0,95]; p=0,017) zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC² (für Details zu den aufgetretenen und adjudizierten Schlaganfällen siehe Tabelle 4-32).

Bezüglich der einzelnen Komponenten „Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)“ (HR: 0,91 [0,78;1,06]; p=0,211) und „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummer Myokardinfarkte)“ (HR: 0,96 [0,79;1,16]; p=0,652) des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“ zeigte sich ein nicht signifikanter numerischer Vorteil zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

Sensitivitätsanalyse: „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3) (ohne stumme Myokardinfarkte)“

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3) (ohne stumme Myokardinfarkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3) (ohne stumme Myokardinfarkte)	565 / 4.949 (11,4)	642 / 4.952 (13,0)	0,87 ^a [0,77;0,97] 0,012 ^b
Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)	317 / 4.949 (6,4)	346 / 4.952 (7,0)	0,91 ^a [0,78;1,06] 0,211 ^b
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (ohne stumme Myokardinfarkte)	169 / 4.949 (3,4)	188 / 4.952 (3,8)	0,89 ^a [0,72;1,09] 0,267 ^b
Nicht-tödlicher Schlaganfall	135 / 4.949 (2,7)	175 / 4.952 (3,5)	0,76 ^a [0,61;0,95] 0,017 ^b

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert

a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt
b: Der p-Wert wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als fester Effekt berechnet.
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;
N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie

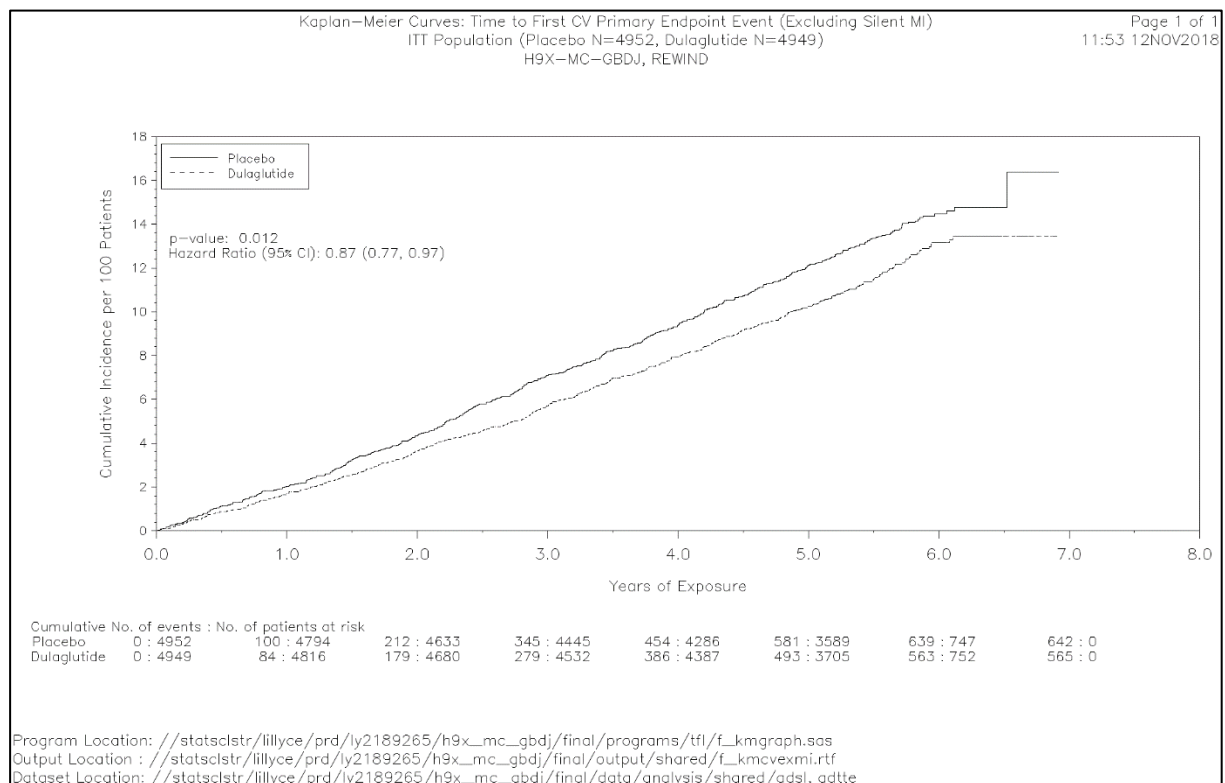


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3) (ohne stumme Myokardinfarkte)“

MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3) (ohne stumme Myokardinfarkte)“ ein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,87 [0,77;0,97]; p=0,012) zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

Bezüglich der Komponente „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ des kombinierten Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3) (ohne stumme Myokardinfarkte)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,76 [0,61;0,95]; p=0,017) zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

Bezüglich der Komponenten „Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)“ (HR: 0,91 [0,78;1,06]; p=0,211) und „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (ohne stumme Myokardinfarkte)“ (HR: 0,89 [0,72;1,09]; p=0,267) des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“ (ohne stumme Myokardinfarkte) zeigte sich ein nicht signifikanter numerischer Vorteil zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3) (ohne stumme Myokardinfarkte)“ bestätigten somit die Ergebnisse der zugehörigen Hauptanalyse des kombinierten Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“.

4.3.1.3.1.2.2 Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	223 / 4.949 (4,5)	231 / 4.952 (4,7)	0,96 ^a [0,79;1,15] 0,625 ^b

a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt
b: Der p-Wert wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als fester Effekt berechnet.
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie

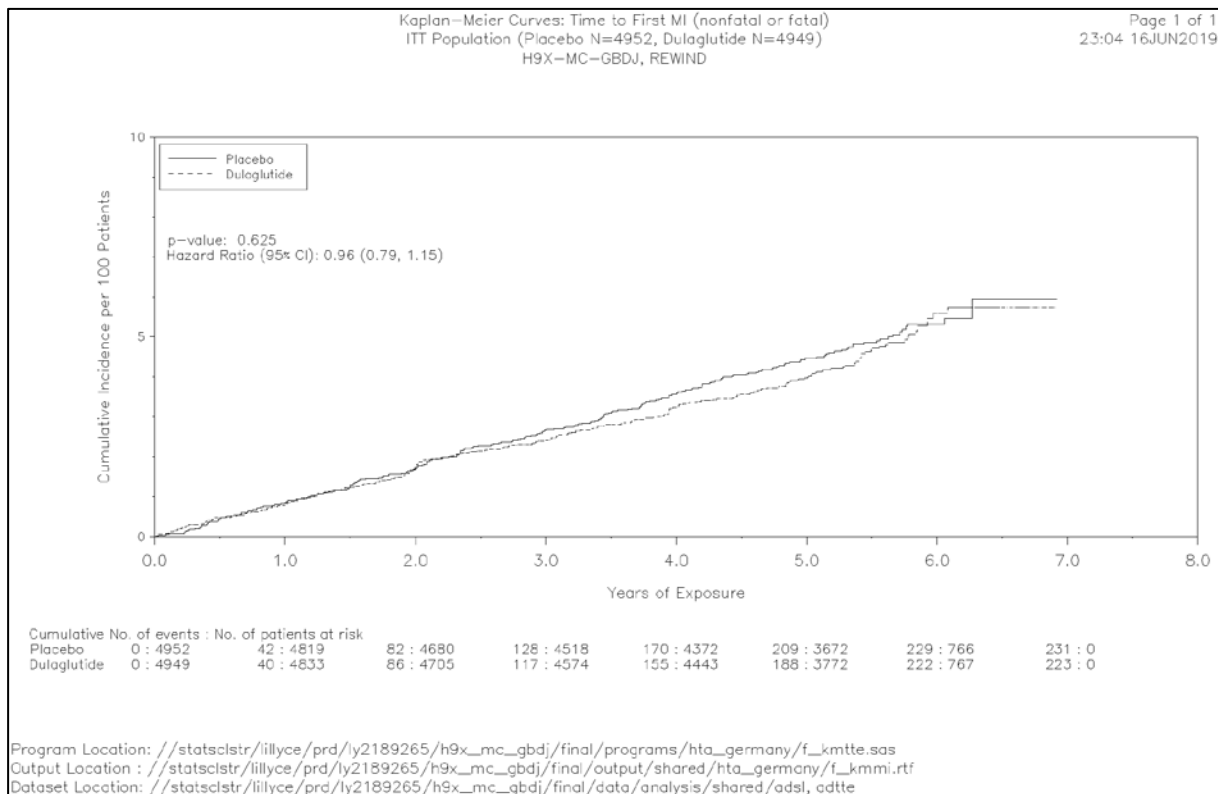


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“ kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,96 [0,79;1,15]; p=0,625) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.2.3 Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	158 / 4.949 (3,2)	205 / 4.952 (4,1)	0,76 ^a [0,62;0,94] 0,010 ^b

a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt
b: Der p-Wert wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als fester Effekt berechnet.
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie

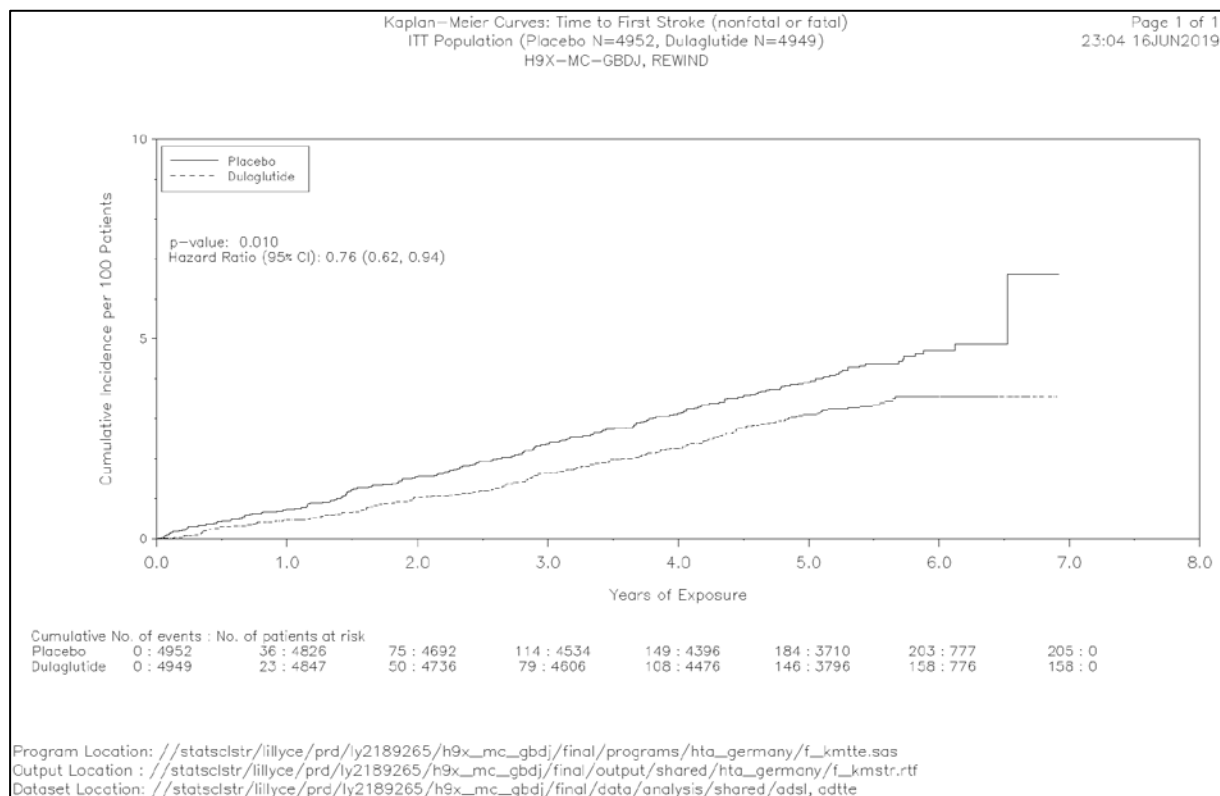


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für „Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“ ein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,76 [0,62;0,94]; p=0,010) zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC². Die Schlaganfälle waren hauptsächlich ischämischer Natur und verliefen nicht-tödlich (siehe Tabelle 4-32).

Tabelle 4-32: Ätiologie und Folgen aller adjudizierter Schlaganfälle (tödlich und nicht-tödlich)

Adjudizierte Schlaganfälle	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Schlaganfälle (tödlich und nicht-tödlich)	158 / 4.949 (3,2)	205 / 4.952 (4,1)	0,76 ^a [0,62;0,94] 0,010 ^b
Ischämischer Schlaganfall	129 / 4.949 (2,6)	171 / 4.952 (3,5)	0,74 ^a [0,59;0,94] 0,012 ^b
Hämorrhagischer Schlaganfall	19 / 4.949 (0,4)	18 / 4.952 (0,4)	1,05 ^a [0,55;1,99] 0,893 ^b
Unbestimmter Schlaganfall	14 / 4.949 (0,3)	17 / 4.952 (0,3)	0,82 ^a [0,40;1,66] 0,575 ^b
Tödlicher Schlaganfall	26 / 4.949 (0,5)	33 / 4.952 (0,7)	0,78 ^a [0,47;1,30] 0,344 ^b
Nicht-tödlicher Schlaganfall	135 / 4.949 (2,7)	175 / 4.952 (3,5)	0,76 ^a [0,61;0,95] 0,017 ^b

a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt

b: Der p-Wert wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als fester Effekt berechnet.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse;
SoC: Standardtherapie

4.3.1.3.1.2.4 Kombiniertes kardiovaskuläres Ereignis (MACE-4)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Kombiniertes kardiovaskuläres Ereignis (MACE-4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Kombiniertes kardiovaskuläres Ereignis (MACE-4) ^c	666 / 4.949 (13,5)	720 / 4.952 (14,5)	0,91 ^a [0,82;1,01] 0,088 ^b

a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt

b: Der p-Wert wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als fester Effekt berechnet.

c: Kombiniertes kardiovaskuläres Ereignis (MACE-4) mit den Komponenten „Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache“, „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“, „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“ (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie

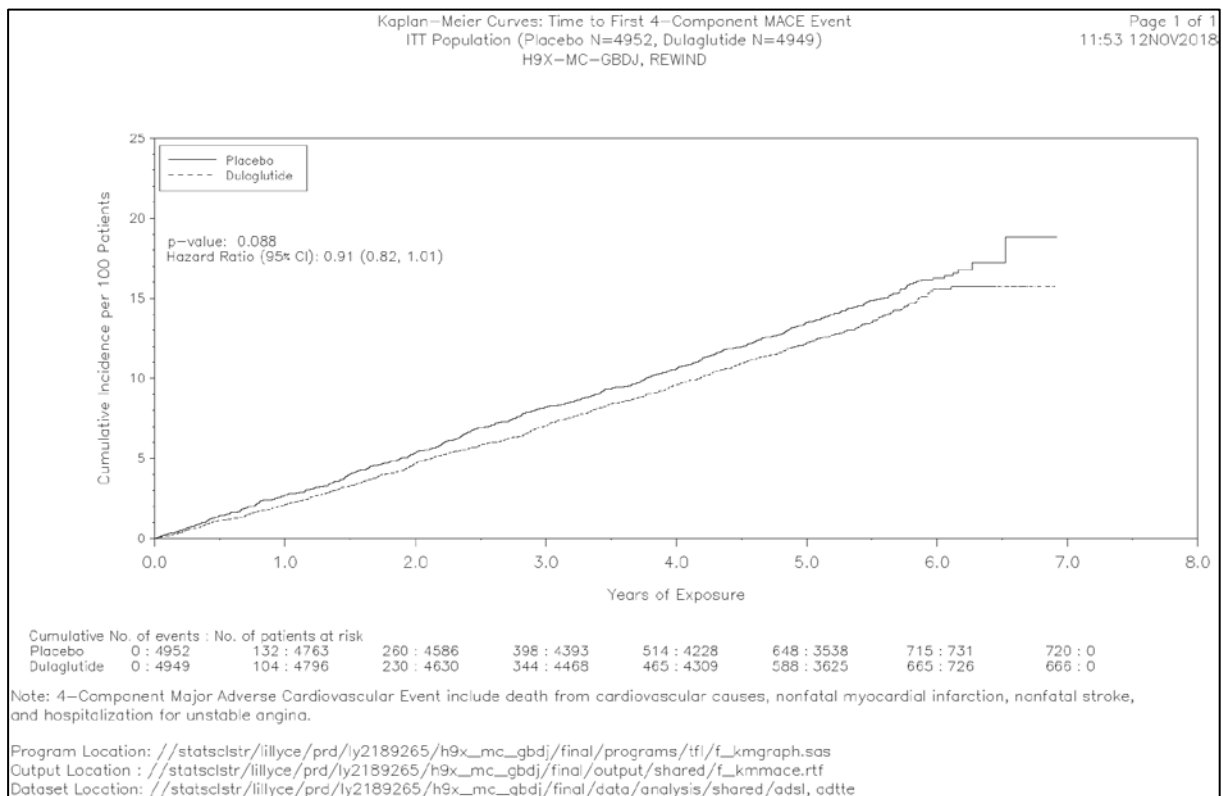


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für „Kombiniertes kardiovaskuläres Ereignis (MACE-4)“

MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4)“ ein nicht signifikanter numerischer Vorteil (HR: 0,91 [0,82;1,01]; p=0,088) zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.2.5 Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	88 / 4.949 (1,8)	77 / 4.952 (1,6)	1,14 ^a [0,84;1,54] 0,413 ^b

a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt

b: Der p-Wert wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als fester Effekt berechnet.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie

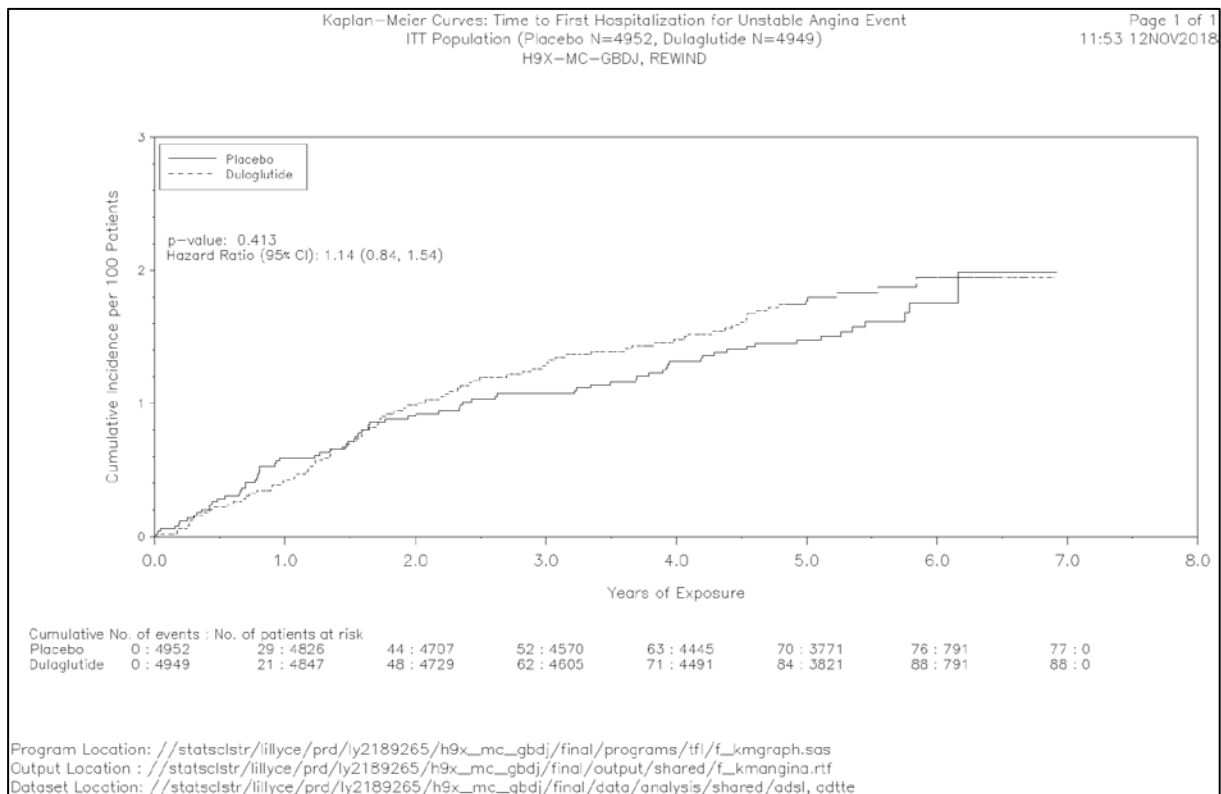


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“ kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 1,14 [0,84;1,54]; p=0,413) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.2.6 Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz	213 / 4.949 (4,3)	226 / 4.952 (4,6)	0,93 ^a [0,77;1,12] 0,456 ^b

a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt

b: Der p-Wert wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als fester Effekt berechnet.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie

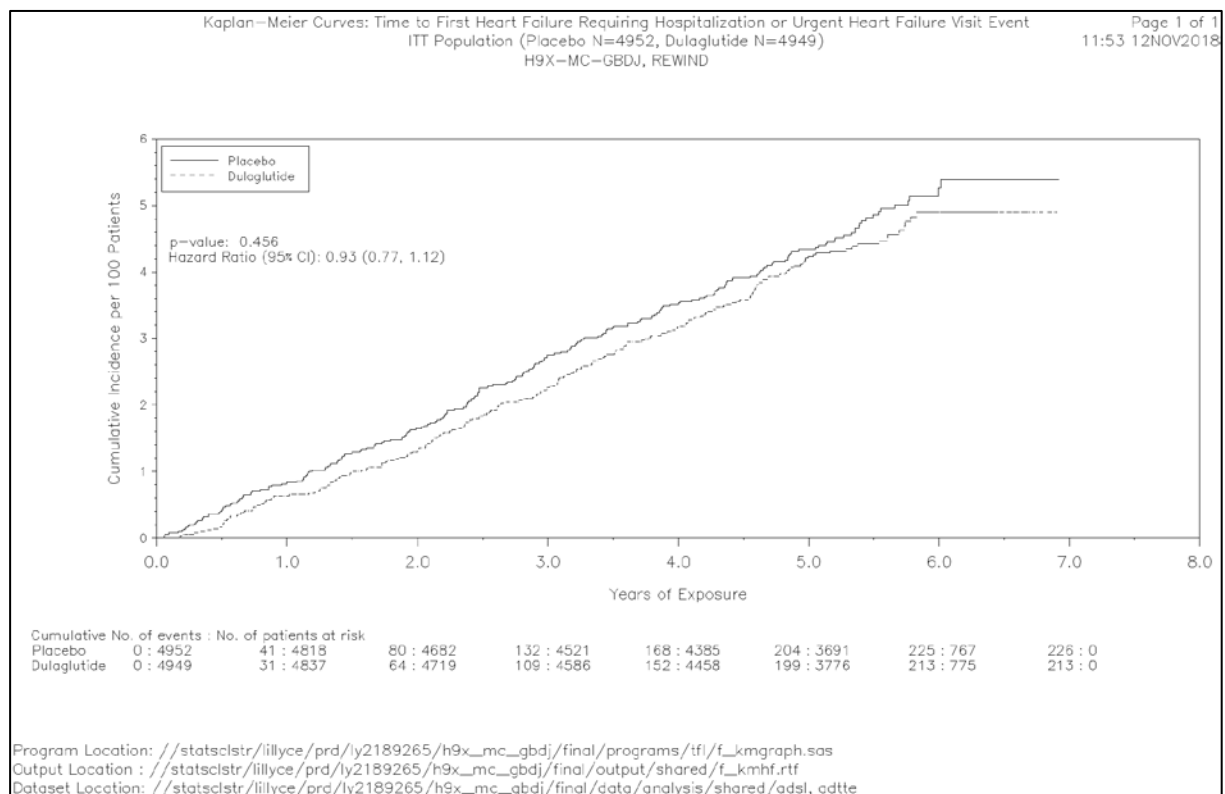


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für „Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz“

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz“ kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,93 [0,77;1,12]; p=0,456) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.2.7 Revaskularisation (gesamt) bzw. Revaskularisation der Koronararterien, der Karotisarterien oder der peripheren Arterien

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Revaskularisation (gesamt) bzw. Revaskularisation der Koronararterien, der Karotisarterien oder der peripheren Arterien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Revaskularisation (gesamt)	365 / 4.949 (7,4)	387 / 4.952 (7,8)	0,94 ^a [0,81;1,08] 0,370 ^b
Revaskularisation der Koronararterien	298 / 4.949 (6,0)	314 / 4.952 (6,3)	0,94 ^a [0,80;1,10] 0,457 ^b
Revaskularisation der Karotisarterien	18 / 4.949 (0,4)	29 / 4.952 (0,6)	0,61 ^a [0,34;1,11] 0,104 ^b
Revaskularisation der peripheren Arterien	70 / 4.949 (1,4)	63 / 4.952 (1,3)	1,10 ^a [0,79;1,55] 0,571 ^b
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt b: Der p-Wert wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als fester Effekt berechnet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie			

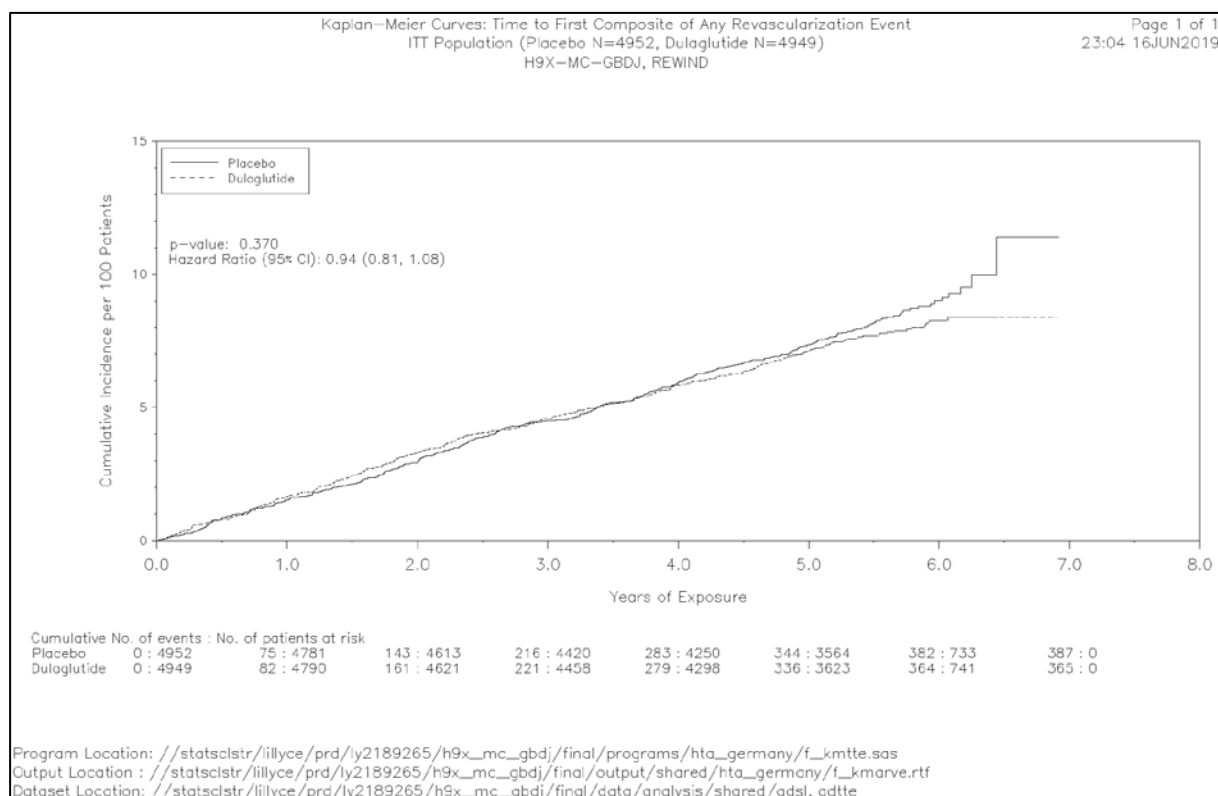


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für „Revaskularisation (gesamt)“

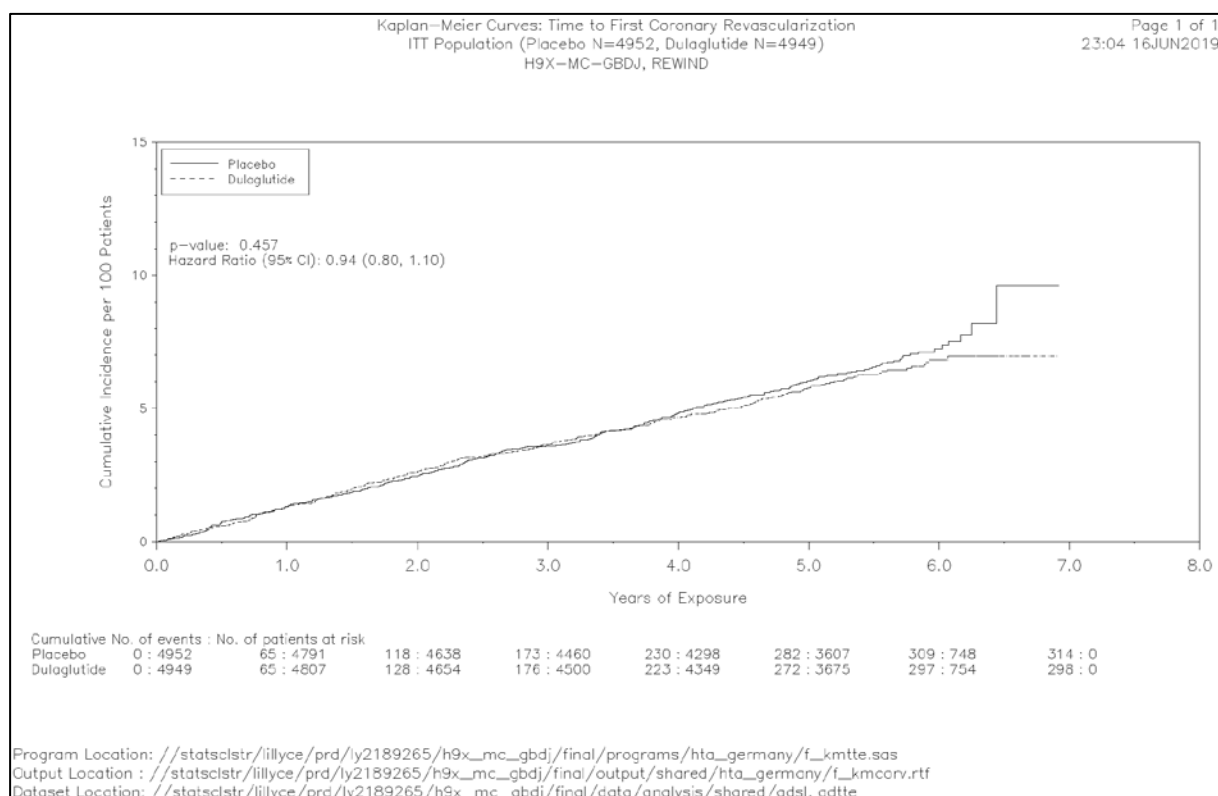


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für „Revaskularisation der Koronararterien“

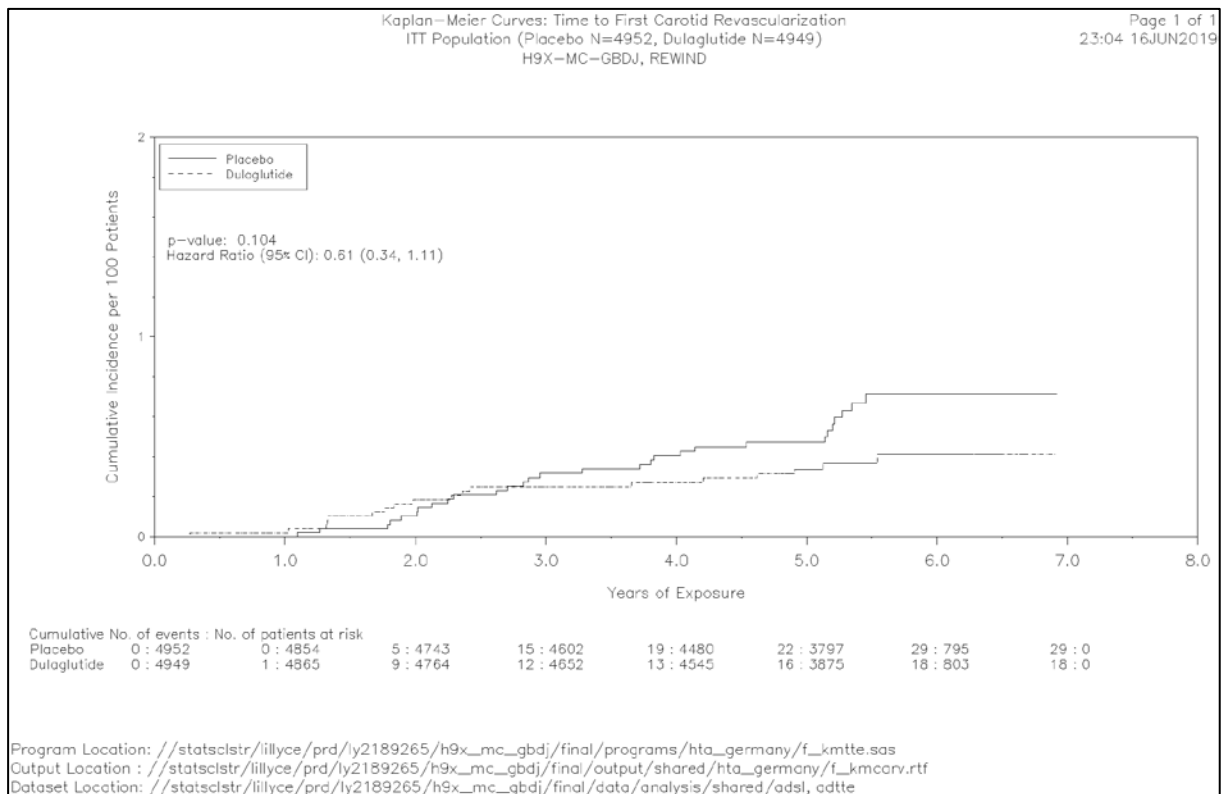


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für „Revaskularisation der Karotisarterien“

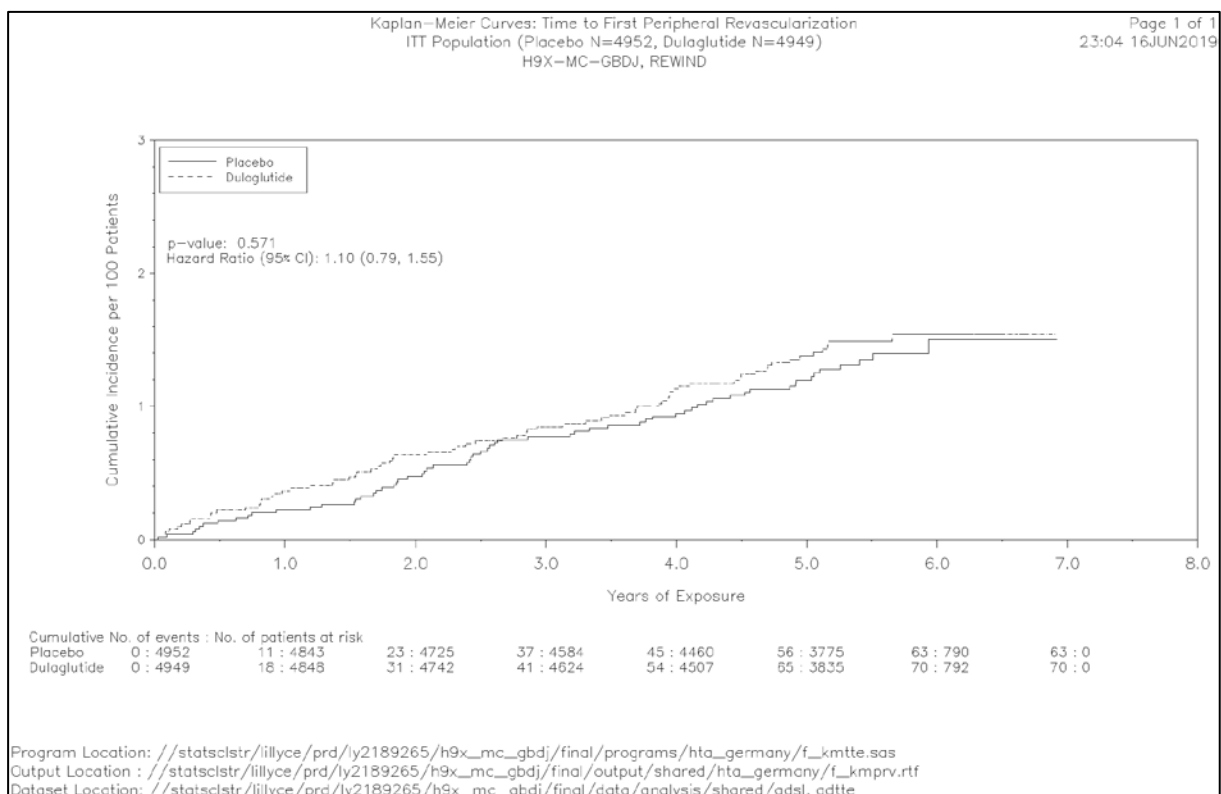


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für „Revaskularisation der peripheren Arterien“

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Revaskularisation (gesamt) bzw. Revaskularisation der Koronararterien, der Karotisarterien oder der peripheren Arterien“ weder beim kombinierten Endpunkt (HR: 0,94 [0,81;1,08]; p=0,370) noch bei den einzelnen Komponenten (Revaskularisation der Koronararterien (HR: 0,94 [0,80;1,10]; p=0,457), Revaskularisation der Karotisarterien (HR: 0,61 [0,34;1,11]; p=0,104), Revaskularisation der peripheren Arterien (HR: 1,10 [0,79;1,55]; p=0,571)) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.3 Mikrovaskuläre Folgekomplikationen – 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 „Mikrovaskuläre Folgekomplikationen“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	• Kombiniertes mikrovaskuläres Endpunkt bestehend aus folgenden Komponenten: ○ Diabetische Retinopathie wie im Studienprotokoll spezifiziert bestehend aus folgenden Komponenten: ▪ Diabetische Retinopathie, welche eine Lasertherapie erfordert ▪ Diabetische Retinopathie, welche eine Vitrektomie erfordert ▪ Diabetische Retinopathie, welche eine Anti-VEGF-Therapie erfordert. ○ Nephropathie bestehend aus folgenden Komponenten: ▪ Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g) ▪ Chronische Nierenersatztherapie ▪ $\geq 30\%$-ige Abnahme der eGFR. <u>Sensitivitätsanalyse:</u> Nephropathie bestehend aus folgenden Komponenten: ▪ Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g) ▪ Chronische Nierenersatztherapie ▪ Andauernde (bei zwei konsekutiven Berechnungen) Abnahme der eGFR um • $\geq 40\%$ bzw. • $\geq 50\%$. • Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion definiert als andauernde (in zwei konsekutiven Messungen) Verdopplung des Serum-Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert und andauernde (bei zwei konsekutiven Berechnungen) $eGFR \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. <u>Sensitivitätsanalyse:</u> Verschlechterung der Nierenfunktion definiert als Verdopplung des Serum-Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert und eine gemessene $eGFR \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ zu mindestens einem Zeitpunkt. • Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse definiert als andauernde (in zwei konsekutiven Messungen) Verdopplung des Serum-Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert und andauernde (bei zwei konsekutiven Berechnungen) $eGFR \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ oder Notwendigkeit einer chronischen Dialyse*. • Die Endpunkte wurden analysiert als Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses nach Randomisierung; die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein. • Für alle Analysen wurden die Patienten zum Zeitpunkt der finalen Visite, zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert, je nachdem, welches dieser Ereignisse als erstes stattfand. Das Datum der Zensierung wurde für alle Patienten verwendet, bei denen das infrage kommende Endpunktereignis nicht stattfand.

Studie	Operationalisierung
	Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
	* Patienten mit einer chronischen Dialyse gemäß Angabe des Prüfarztes auf dem Prüfbogen oder erfasst als unerwünschtes Ereignis mit den MedDRA Preferred Terms „Dialyse“, „Einsetzen eines Dialysegeräts“, „Hämodialyse“, „Hämodialyse“, „Hämodialyse“, „Peritonealdialyse“, „Kontinuierliche Hämodiafiltration“ oder „Verwendung einer künstlichen Niere“. eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; m²: Quadratmeter; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mg/g: Milligramm/Gramm; mL/min/1,73 m²: Milliliter/Minute/1,73 m²; UACR: Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mikrovaskuläre Folgekomplikationen“ 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1 Kombiniertes mikrovaskuläres Endpunkt

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Kombiniertes mikrovaskuläres Endpunkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Kombiniertes mikrovaskuläres Endpunkt	1.099 / 4.949 (22,2)	1.241 / 4.952 (25,1)	0,86 ^a [0,79;0,93] <0,001 ^b
Diabetische Retinopathie	95 / 4.949 (1,9)	76 / 4.952 (1,5)	1,24 ^a [0,92;1,68] 0,156 ^b
Diabetische Retinopathie, welche eine Lasertherapie erfordert	53 / 4.949 (1,1)	35 / 4.952 (0,7)	1,51 ^a [0,98;2,31] 0,059 ^b
Diabetische Retinopathie, welche eine Vitrektomie erfordert	19 / 4.949 (0,4)	13 / 4.952 (0,3)	1,45 ^a [0,72;2,94] 0,302 ^b
Diabetische Retinopathie, welche eine Anti- VEGF-Therapie erfordert	50 / 4.949 (1,0)	44 / 4.952 (0,9)	1,13 ^a [0,75;1,69] 0,561 ^b
Nephropathie	1.042 / 4.949 (21,1)	1.200 / 4.952 (24,2)	0,84 ^a [0,77;0,91] <0,001 ^b
Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g)	691 / 4.949 (14,0)	847 / 4.952 (17,1)	0,79 ^a [0,72;0,88] <0,001 ^b
Chronische Nierenersatz- therapie	16 / 4.949 (0,3)	21 / 4.952 (0,4)	0,75 ^a [0,39;1,44] 0,393 ^b
≥30%-ige Abnahme der eGFR	472 / 4.949 (9,5)	518 / 4.952 (10,5)	0,89 ^a [0,79;1,01] 0,072 ^b

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert

a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt

b: Der p-Wert wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als fester Effekt berechnet.

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mg/g: Milligramm/Gramm;

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;

SoC: Standardtherapie; UACR: Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

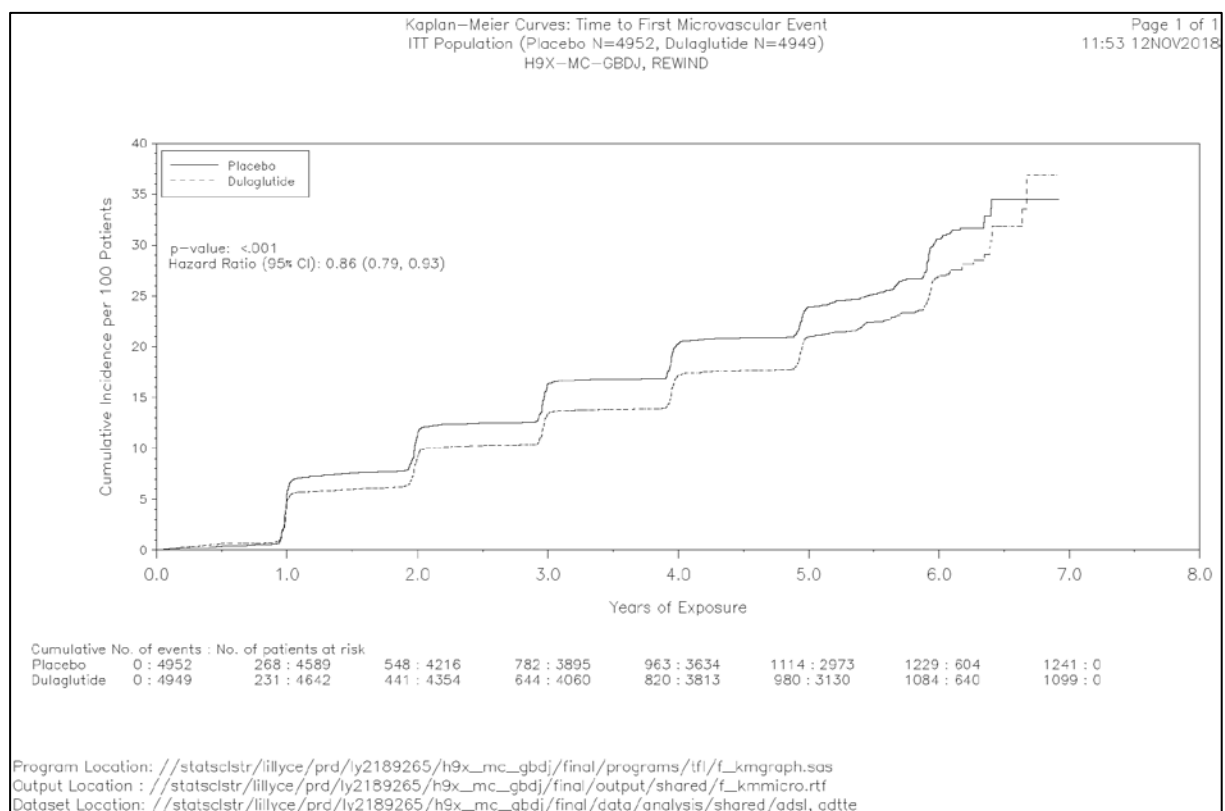


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für „Kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt“

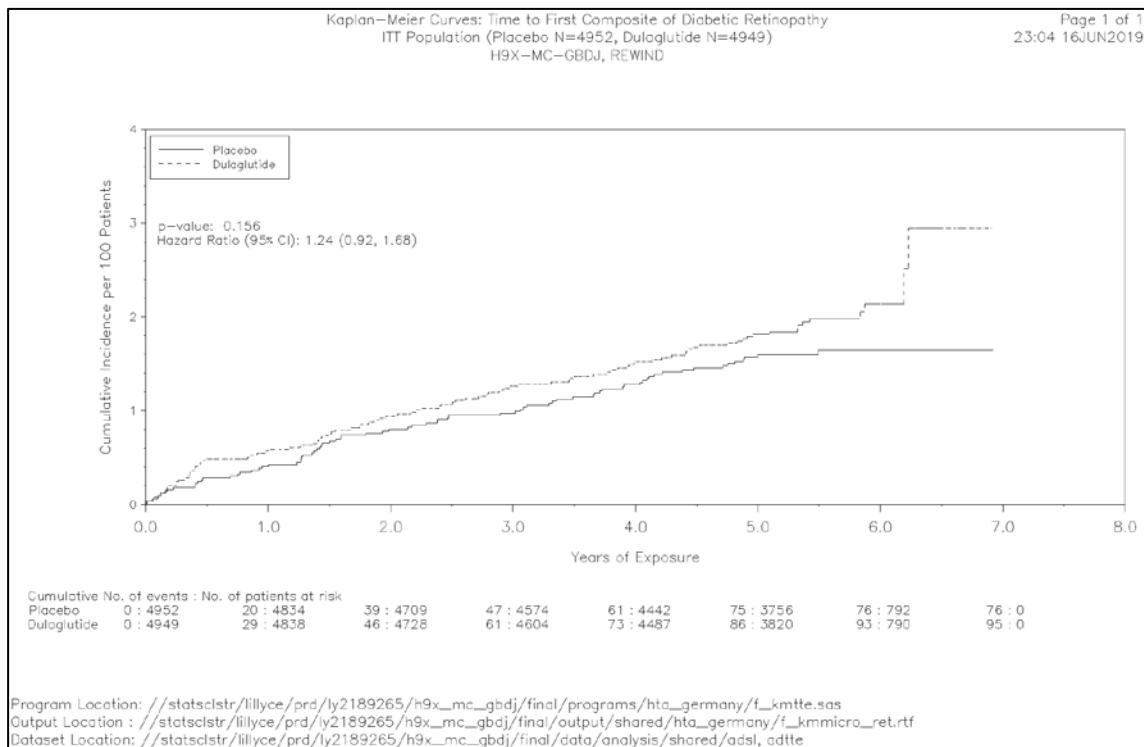


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für „Diabetische Retinopathie“

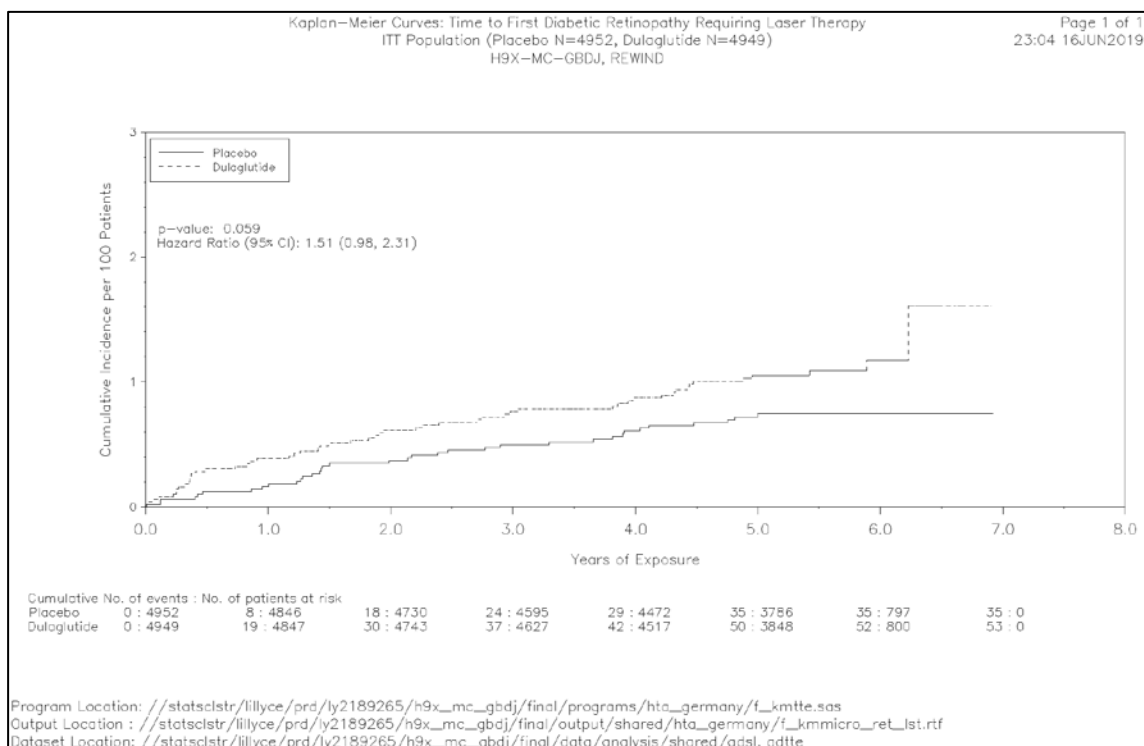


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für „Diabetische Retinopathie, welche eine Lasertherapie erfordert“

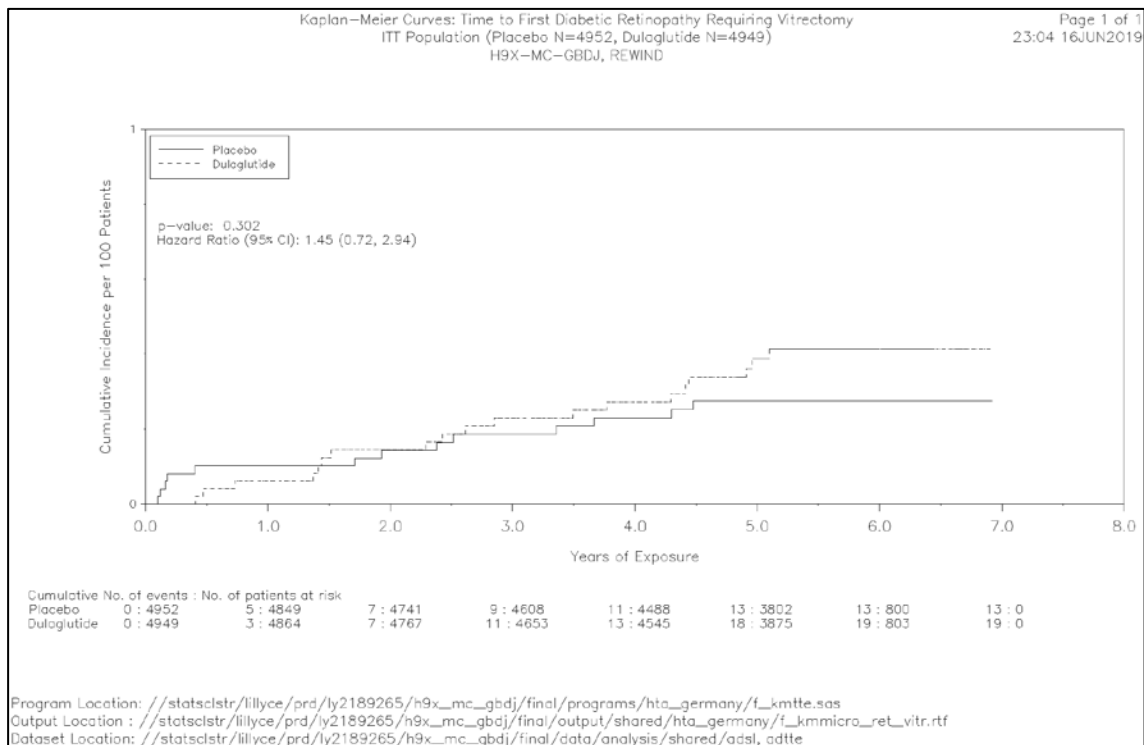


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für „Diabetische Retinopathie, welche eine Vitrektomie erfordert“

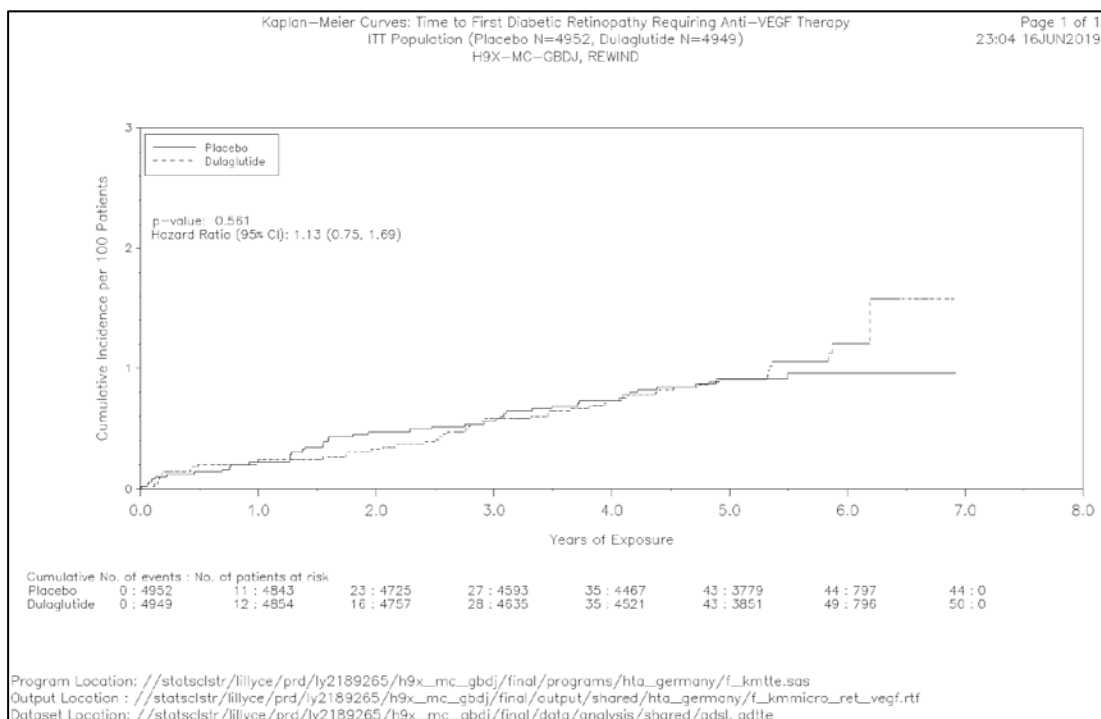


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für „Diabetische Retinopathie, welche eine Anti-VEGF-Therapie erfordert“

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

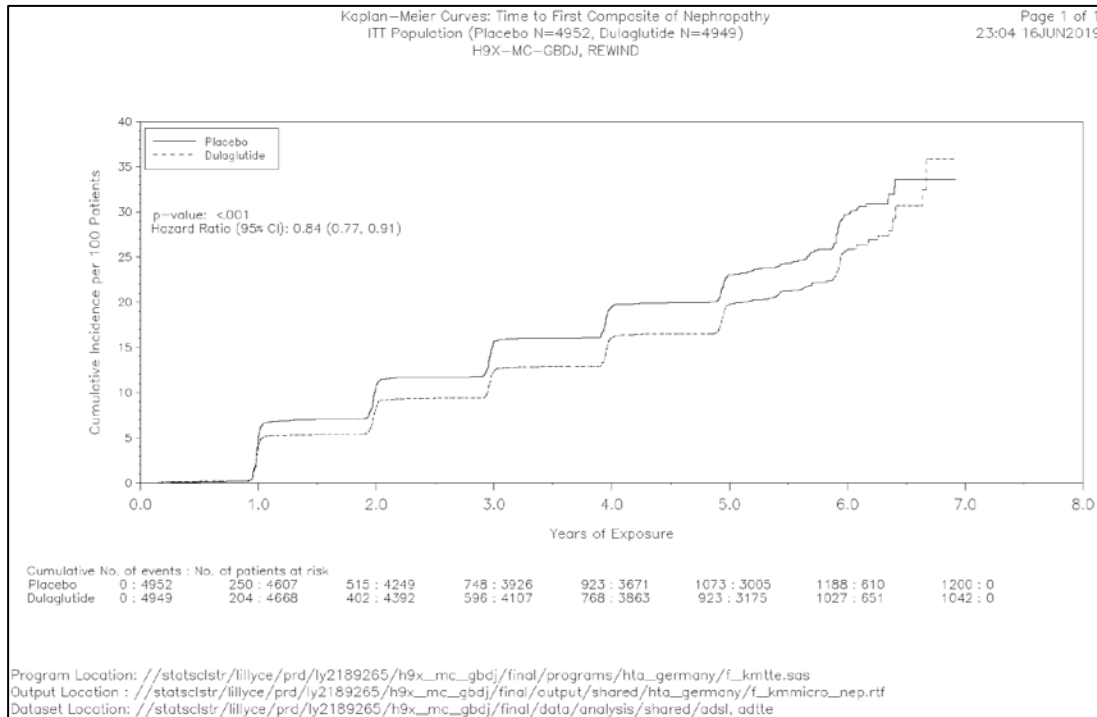


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für „Nephropathie“

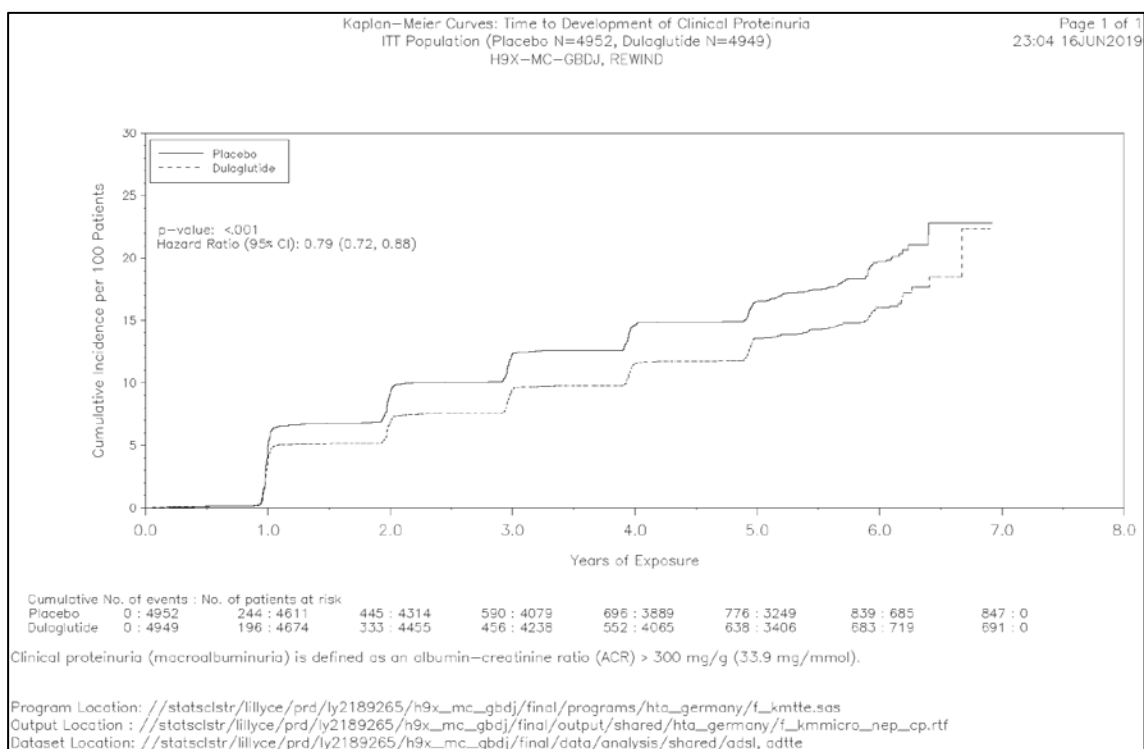


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für „Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g)“

mg/g: Milligramm/Gramm; UACR: Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio

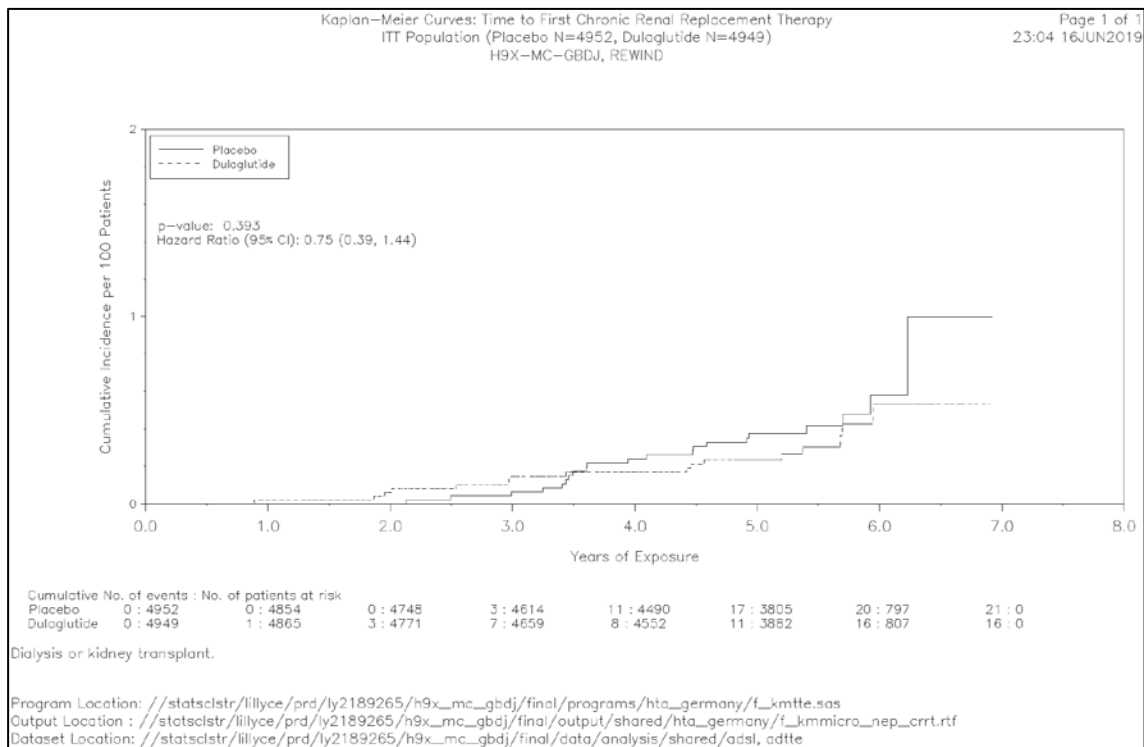
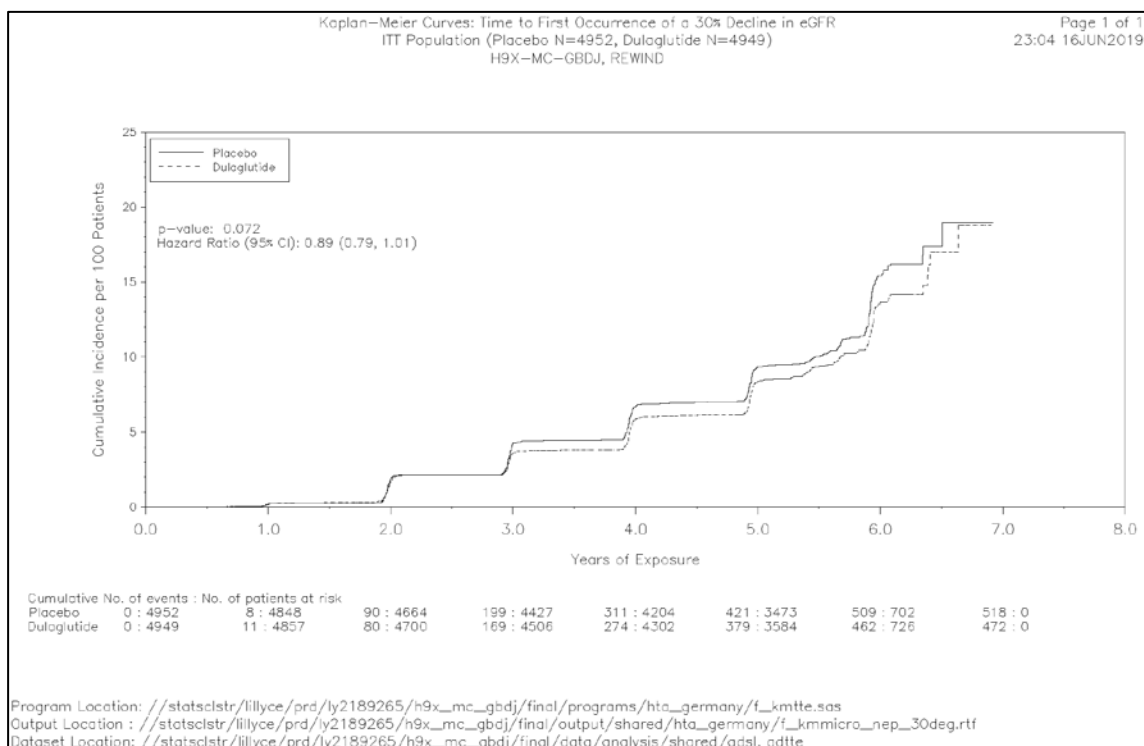


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für „Chronische Nierenersatztherapie“

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für „30%-ige Abnahme der eGFR“
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt“ ein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,86 [0,79;0,93]; $p < 0,001$) zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

Bezüglich des kombinierten Endpunktes „Nephropathie“ (HR: 0,84 [0,77;0,91]; $p < 0,001$) und der Unterkomponente „Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR > 300 mg/g)“ (HR: 0,79 [0,72;0,88]; $p < 0,001$) des Endpunktes „Kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt“ zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC². Bezüglich der Unterkomponenten „Chronische Nierenersatztherapie (HR: 0,75 [0,39;1,44]; $p = 0,393$) und „30%-ige Abnahme der eGFR“ (HR: 0,89 [0,79;1,01]; $p = 0,072$) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC², bezüglich der Komponente „Diabetische Retinopathie“ (HR: 1,24 [0,92;1,68]; $p = 0,156$) und derer Unterkomponenten („Diabetische Retinopathie, welche eine Lasertherapie erfordert“ (HR: 1,51 [0,98;2,31]; $p = 0,059$); „Diabetische Retinopathie, welche eine Vitrektomie erfordert“ (HR: 1,45 [0,72;2,94]; $p = 0,302$); „Diabetische Retinopathie, welche eine Anti-VEGF-Therapie erfordert“ [HR: 1,13 [0,75;1,69]; $p = 0,561$]).

Sensitivitätsanalyse „Nephropathie mit einer andauernden (bei zwei konsekutiven Berechnungen) $\geq 40\%$ -igen bzw. $\geq 50\%$ -igen Abnahme der eGFR“

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Sensitivitätsanalyse „Nephropathie mit einer andauernden (bei zwei konsekutiven Berechnungen) $\geq 40\%$ -igen bzw. $\geq 50\%$ -igen Abnahme der eGFR“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Nephropathie mit einer andauernden $\geq 40\%$ -igen Abnahme der eGFR	816 / 4.949 (16,5)	1.000 / 4.952 (20,2)	0,79 ^a [0,72;0,87] <0,001 ^b
Andauernde $\geq 40\%$ -ige Abnahme der eGFR	182 / 4.949 (3,7)	248 / 4.952 (5,0)	0,72 ^a [0,59;0,87] <0,001 ^b
Nephropathie mit einer andauernden $\geq 50\%$ -igen Abnahme der eGFR	733 / 4.949 (14,8)	911 / 4.952 (18,4)	0,78 ^a [0,71;0,86] <0,001 ^b
Andauernde $\geq 50\%$ -ige Abnahme der eGFR	72 / 4.949 (1,5)	116 / 4.952 (2,3)	0,61 ^a [0,45;0,82] <0,001 ^b
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt b: Der p-Wert wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als fester Effekt berechnet. eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie			

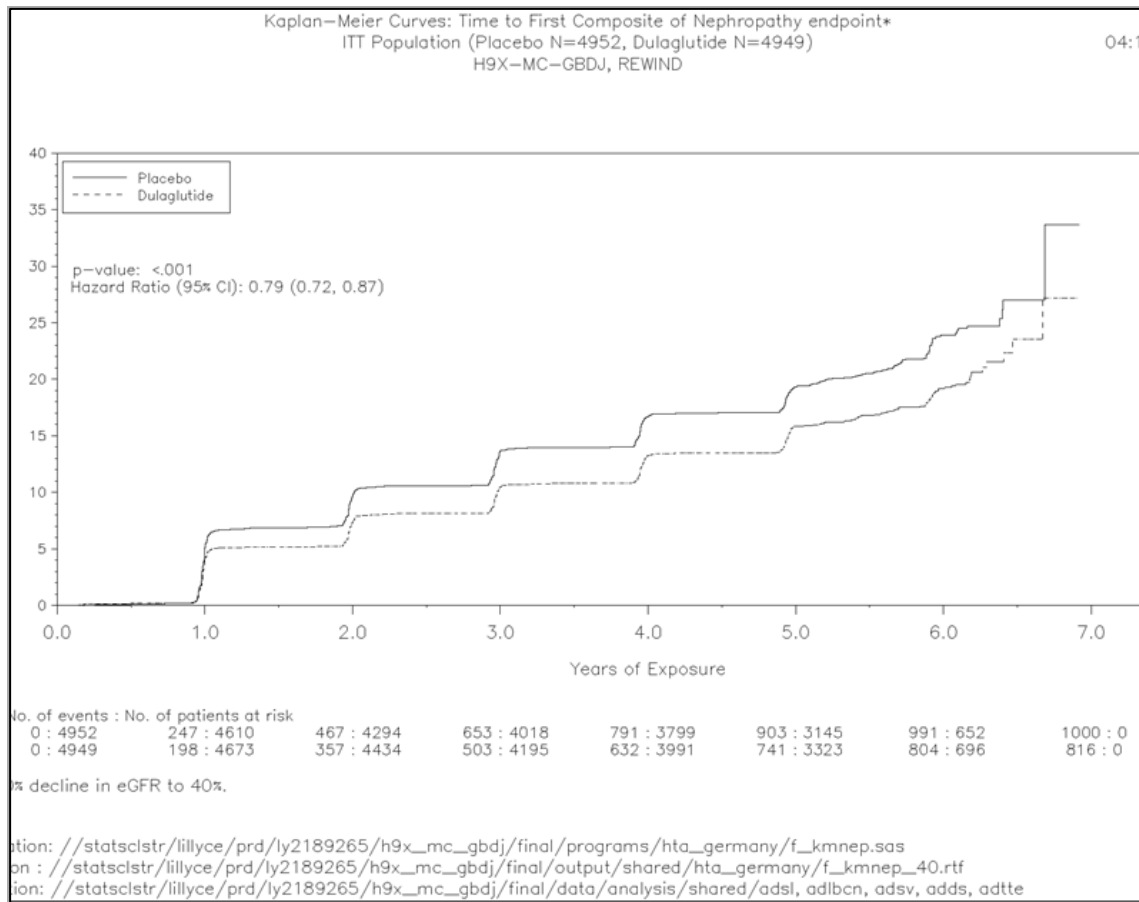


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für „Nephropathie mit einer andauernden $\geq 40\%$ -igen Abnahme der eGFR“

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

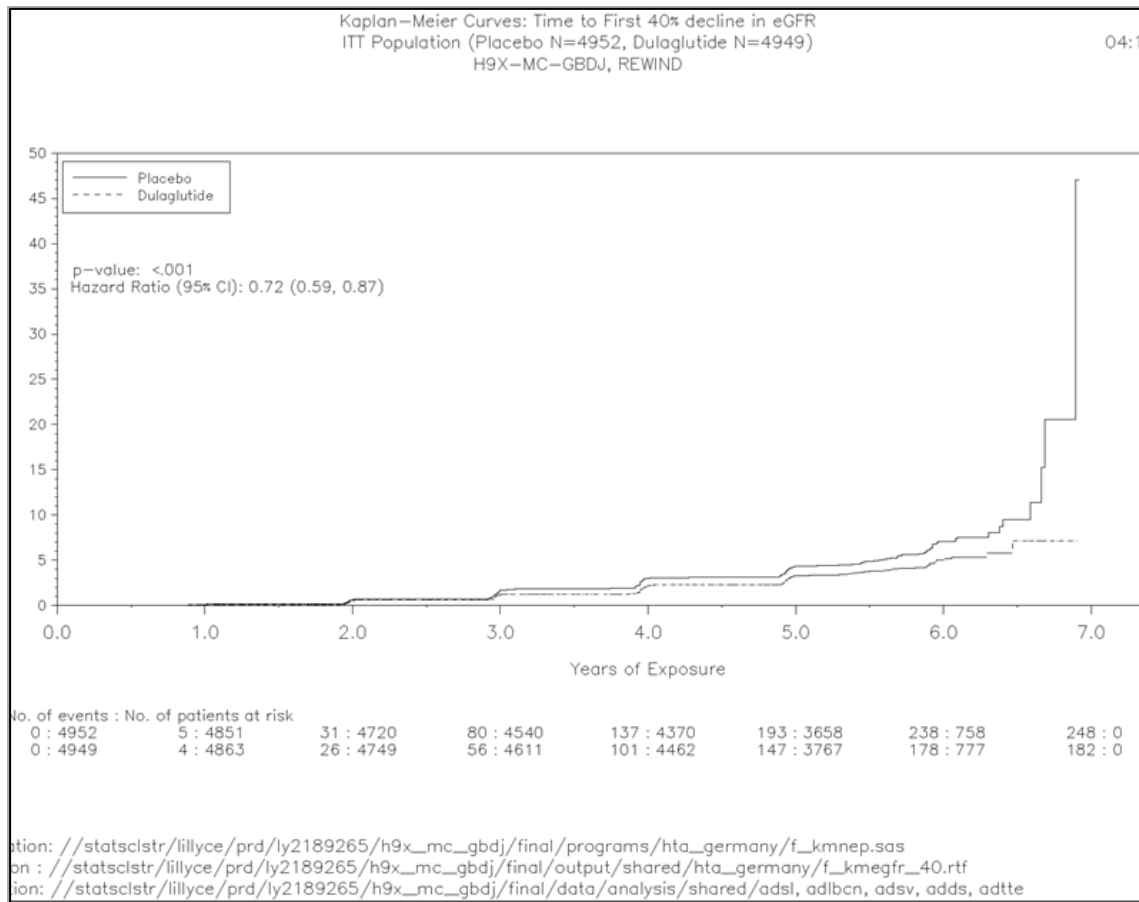


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für „Andauernde $\geq 40\%$ -ige Abnahme der eGFR“
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

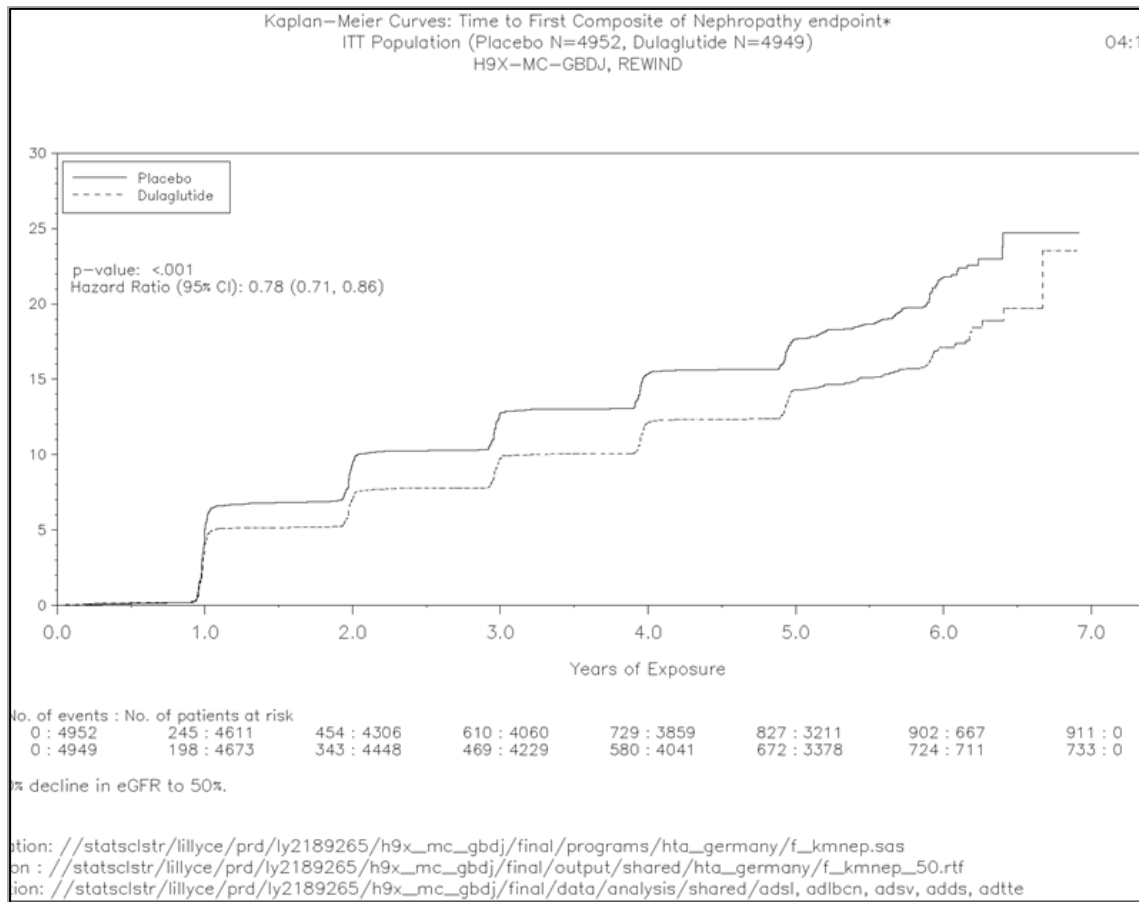


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für „Nephropathie mit einer andauernden $\geq 50\%$ -igen Abnahme der eGFR“

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

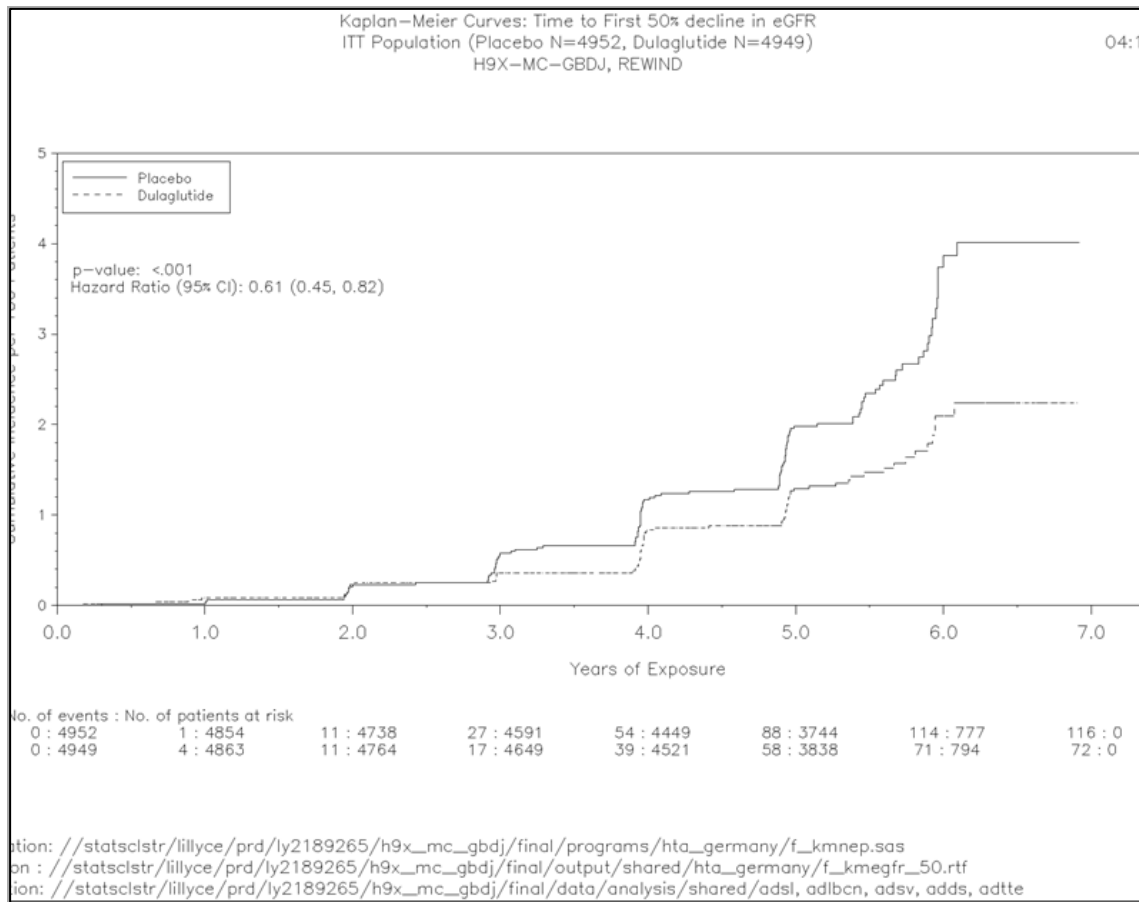


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für „Andauernde $\geq 50\%$ -ige Abnahme der eGFR“
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Nephropathie mit einer andauernden (bei zwei konsekutiven Berechnungen) $\geq 40\%$ -igen bzw. $\geq 50\%$ -igen Abnahme der eGFR“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC² (HR: 0,79 [0,72;0,87]; $p < 0,001$ bei einer $\geq 40\%$ -igen Abnahme der eGFR; HR: 0,78 [0,71;0,86]; $p < 0,001$ bei einer $\geq 50\%$ -igen Abnahme der eGFR).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse „Nephropathie mit einer andauernden (bei zwei konsekutiven Berechnungen) $\geq 40\%$ -igen bzw. $\geq 50\%$ -igen Abnahme der eGFR“ bestätigten somit die Ergebnisse der zugehörigen Hauptanalyse des Endpunktes „Nephropathie“.

4.3.1.3.1.3.2 Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion ^c	34 / 4.949 (0,7)	53 / 4.952 (1,1)	0,63 ^a [0,41;0,97] 0,037 ^b

a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt

b: Der p-Wert wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als fester Effekt berechnet.

c: Andauernde (in zwei konsekutiven Messungen) Verdopplung des Serum-Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert und andauernde (bei zwei konsekutiven Berechnungen) eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m²

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; mL/min/1,73 m²: Milliliter/Minute/1,73 m²; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie

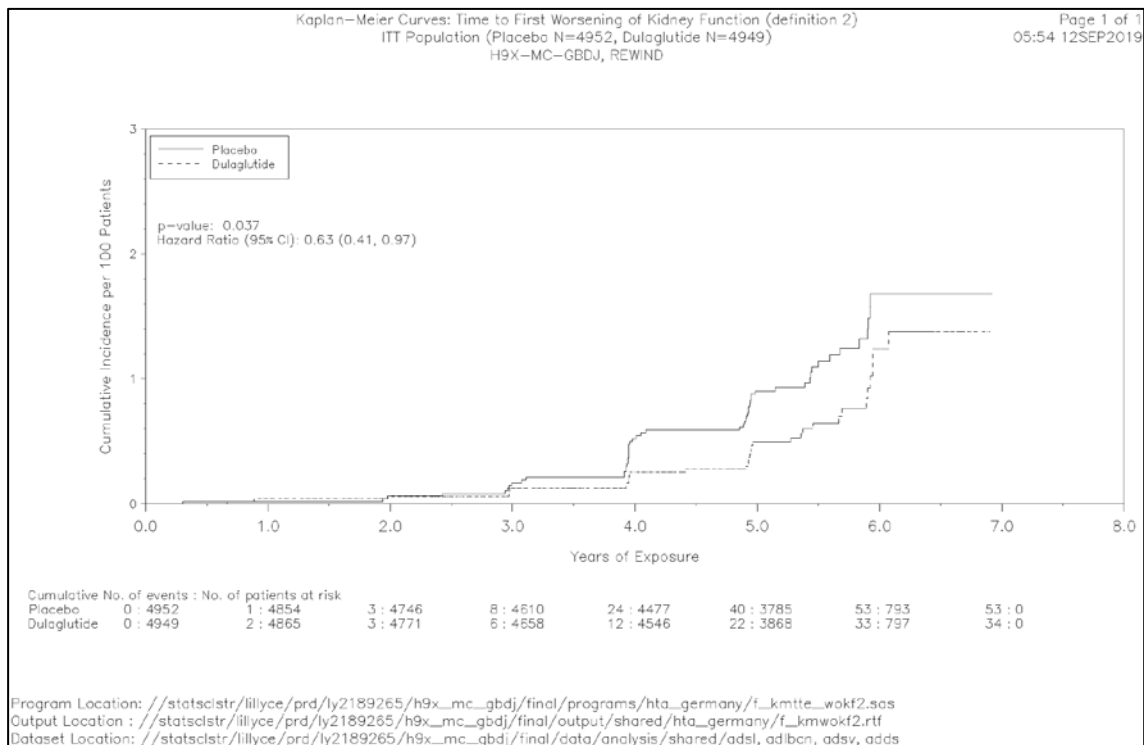


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für „Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,63 [0,41;0,97]; $p=0,037$) zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

Sensitivitätsanalyse „Verschlechterung der Nierenfunktion“

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse „Verschlechterung der Nierenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Verschlechterung der Nierenfunktion ^c	152 / 4.949 (3,1)	188 / 4.952 (3,8)	0,80 ^a [0,64;0,99] 0,037 ^b

a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt

b: Der p-Wert wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als fester Effekt berechnet.

c: Definition: Verdopplung des Serum-Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert und eine gemessene eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m² zu mindestens einem ZeitpunkteGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mL/min/1,73 m²:Milliliter/Minute/1,73 m²; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse;

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie

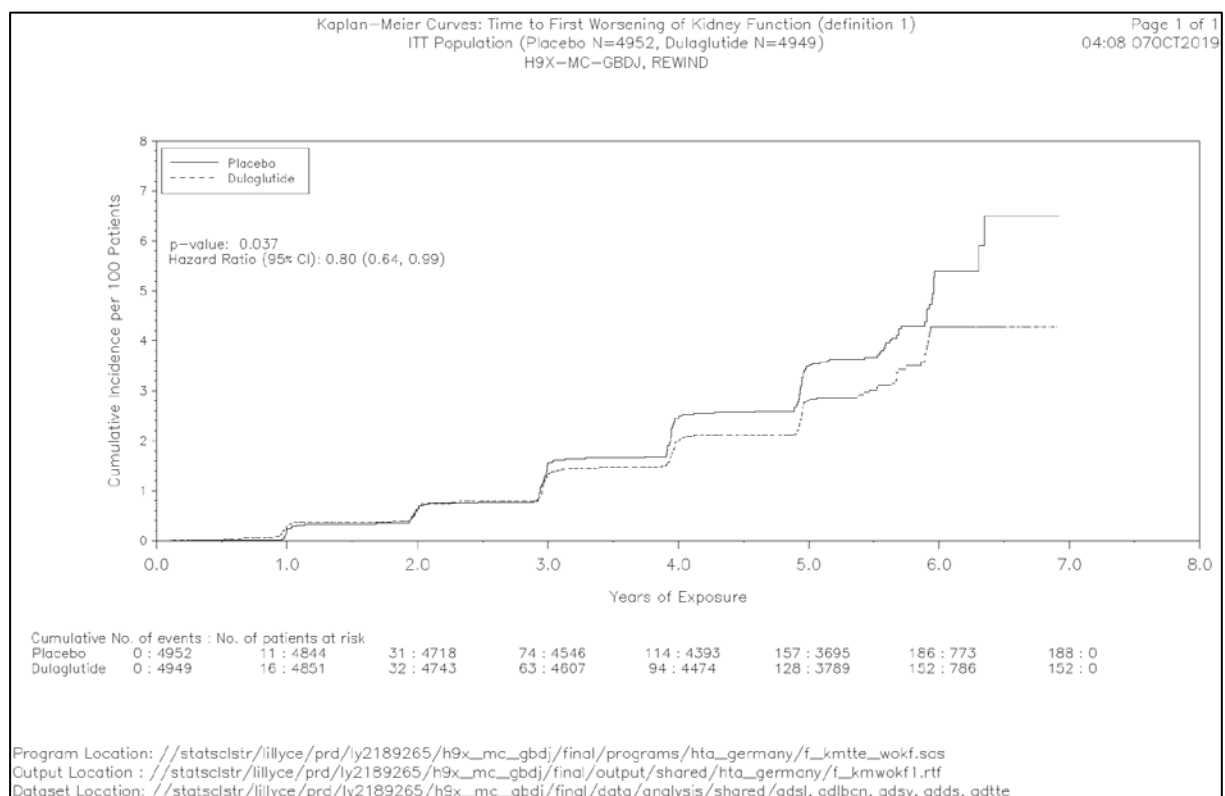


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für „Verschlechterung der Nierenfunktion“

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich der Sensitivitätsanalyse „Verschlechterung der Nierenfunktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,80 [0,64;0,99]; p=0,037) zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse „Verschlechterung der Nierenfunktion“ bestätigten somit die Ergebnisse der zugehörigen Hauptanalyse des Endpunktes „Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“.

4.3.1.3.1.3.3 Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion ^c oder chronische Dialyse ^d	41 / 4.949 (0,8)	64 / 4.952 (1,3)	0,63 ^a [0,43;0,93] 0,021 ^b

a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt

b: Der p-Wert wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als fester Effekt berechnet.

c: Andauernde Verdopplung des Serum-Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert und andauernde eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m²

d: Patienten mit einer chronischen Dialyse gemäß Angabe des Prüfarztes auf dem Prüfbogen oder erfasst als unerwünschtes Ereignis mit den MedDRA Preferred Terms „Dialyse“, „Einsetzen eines Dialysegeräts“, „Hämodialyse“, „Hämodialyse“, „Hämodialyse“, „Peritonealdialyse“, „Kontinuierliche Hämodiafiltration“ oder „Verwendung einer künstlichen Niere“.

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mL/min/1,73 m²:

Milliliter/Minute/1,73 m²; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse;

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie

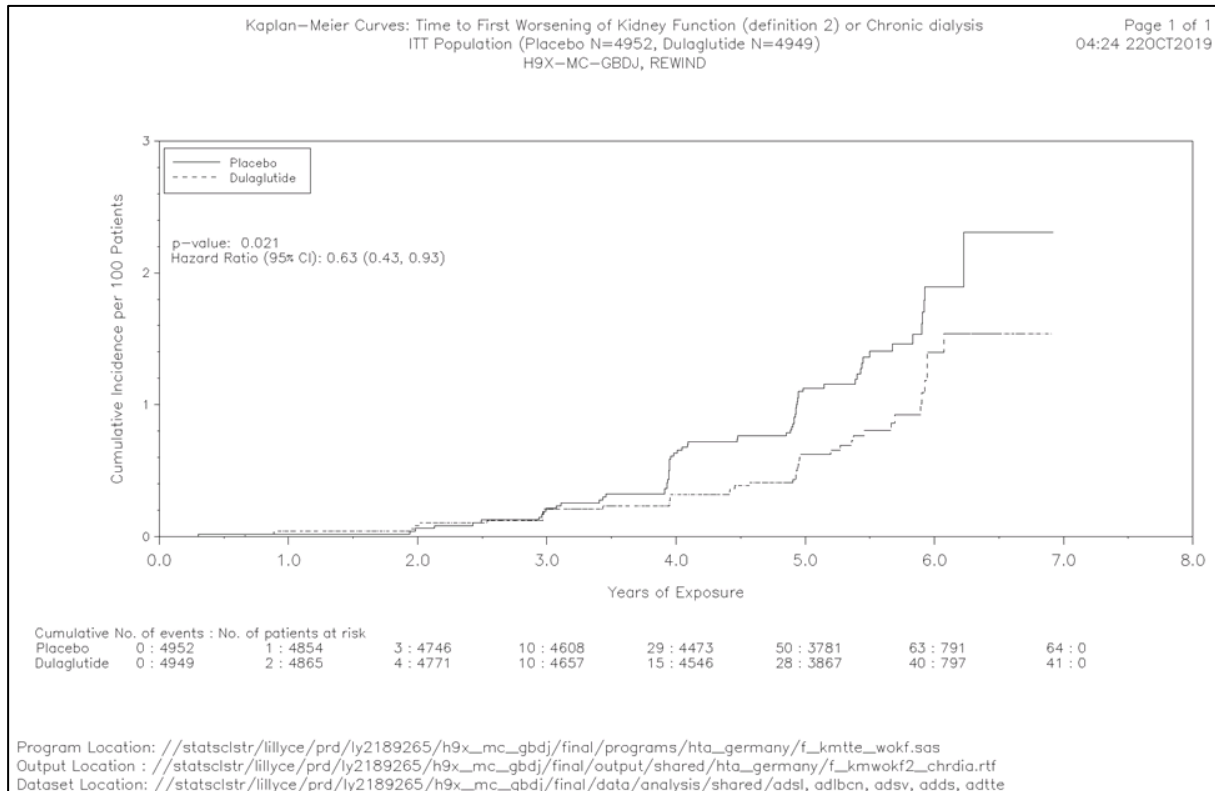


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für „Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse“

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse“ ein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,63 [0,43;0,93]; $p=0,021$) zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.4 Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache – 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 „Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	- Definiert als Hospitalisierung jeglicher Ursache. - Der Endpunkt wurde analysiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses nach Randomisierung; die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein. - Für alle Analysen wurden die Patienten zum Zeitpunkt der finalen Visite, zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert, je nachdem, welches dieser Ereignisse als erstes stattfand. Das Datum der Zensierung wurde für alle Patienten verwendet, bei denen das infrage kommende Endpunktereignis nicht stattfand. - Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache“ 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache	2.062 / 4.949 (41,7)	2.108 / 4.952 (42,6)	0,96 ^a [0,90;1,02] 0,183 ^b

a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt

b: Der p-Wert wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als fester Effekt berechnet.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie

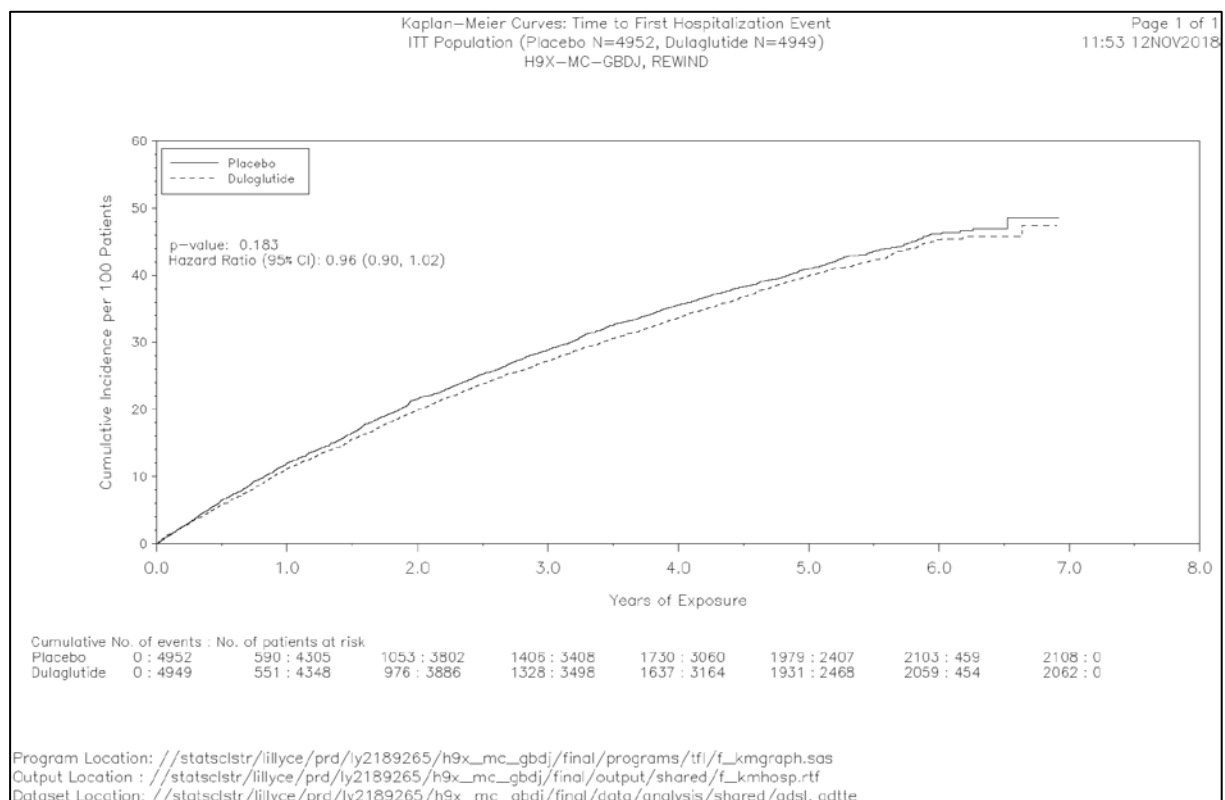


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für „Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache“

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache“ kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,96 [0,90;1,02]; p=0,183) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.5 HbA_{1c}-Wert – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „HbA_{1c}-Wert“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	• Änderung des HbA_{1c}-Wertes zwischen Baseline und 7 Messzeitpunkten (3, 12, 24, 36, 48, 60, 72) (MMRM, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). • Die Bestimmung der HbA_{1c}-Werte erfolgte im lokalen Labor des Studienzentrums. • Die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert zu Baseline und mindestens einem post-Baseline HbA_{1c}-Wert ein.
HbA _{1c} : Glykosyliertes Hämoglobin; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „HbA_{1c}-Wert“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „HbA_{1c}-Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt: HbA _{1c} -Wert				
Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline				
Dulaglutid (+SoC)	4.939	7,34 (1,06)		
Placebo (+SoC)	4.937	7,35 (1,05)		
Zeitpunkt: nach 3 Monaten				
Dulaglutid (+SoC)	4.741	6,59 (0,98)	-0,74 (0,01)	-0,82 [-0,86;-0,79] <0,001 -0,94 [-0,98;-0,89]
Placebo (+SoC)	4.772	7,42 (1,27)	0,08 (0,01)	
Zeitpunkt: nach 12 Monaten				
Dulaglutid (+SoC)	4.585	6,68 (1,08)	-0,64 (0,01)	-0,70 [-0,74;-0,67] <0,001 -0,73 [-0,77;-0,68]
Placebo (+SoC)	4.548	7,39 (1,26)	0,06 (0,01)	
Zeitpunkt: nach 24 Monaten				
Dulaglutid (+SoC)	4.380	6,81 (1,15)	-0,50 (0,02)	-0,64 [-0,68;-0,59] <0,001 -0,60 [-0,64;-0,56]
Placebo (+SoC)	4.270	7,46 (1,32)	0,14 (0,02)	
Zeitpunkt: nach 36 Monaten				
Dulaglutid (+SoC)	4.188	6,86 (1,20)	-0,44 (0,02)	-0,60 [-0,65;-0,55] <0,001 -0,54 [-0,58;-0,49]
Placebo (+SoC)	4.095	7,48 (1,33)	0,16 (0,02)	
Zeitpunkt: nach 48 Monaten				
Dulaglutid (+SoC)	4.023	6,93 (1,26)	-0,37 (0,02)	-0,54 [-0,59;-0,49] <0,001 -0,47 [-0,51;-0,42]
Placebo (+SoC)	3.926	7,49 (1,35)	0,17 (0,02)	

Endpunkt: HbA _{1c} -Wert				
Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: nach 60 Monaten				
Dulaglutid (+SoC)	3.877	7,00 (1,41)	-0,29 (0,02)	-0,51 [-0,57;-0,45] <0,001 -0,40 [-0,45;-0,36]
Placebo (+SoC)	3.735	7,54 (1,39)	0,22 (0,02)	
Zeitpunkt: nach 72 Monaten				
Dulaglutid (+SoC)	1.251	7,05 (1,21)	-0,22 (0,03)	-0,47 [-0,54;-0,39] <0,001 -0,49 [-0,57;-0,41]
Placebo (+SoC)	1.216	7,56 (1,32)	0,25 (0,03)	
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, HbA _{1c} -Ausgangswert und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.				
b: Deskriptiv				
HbA _{1c} : Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie				

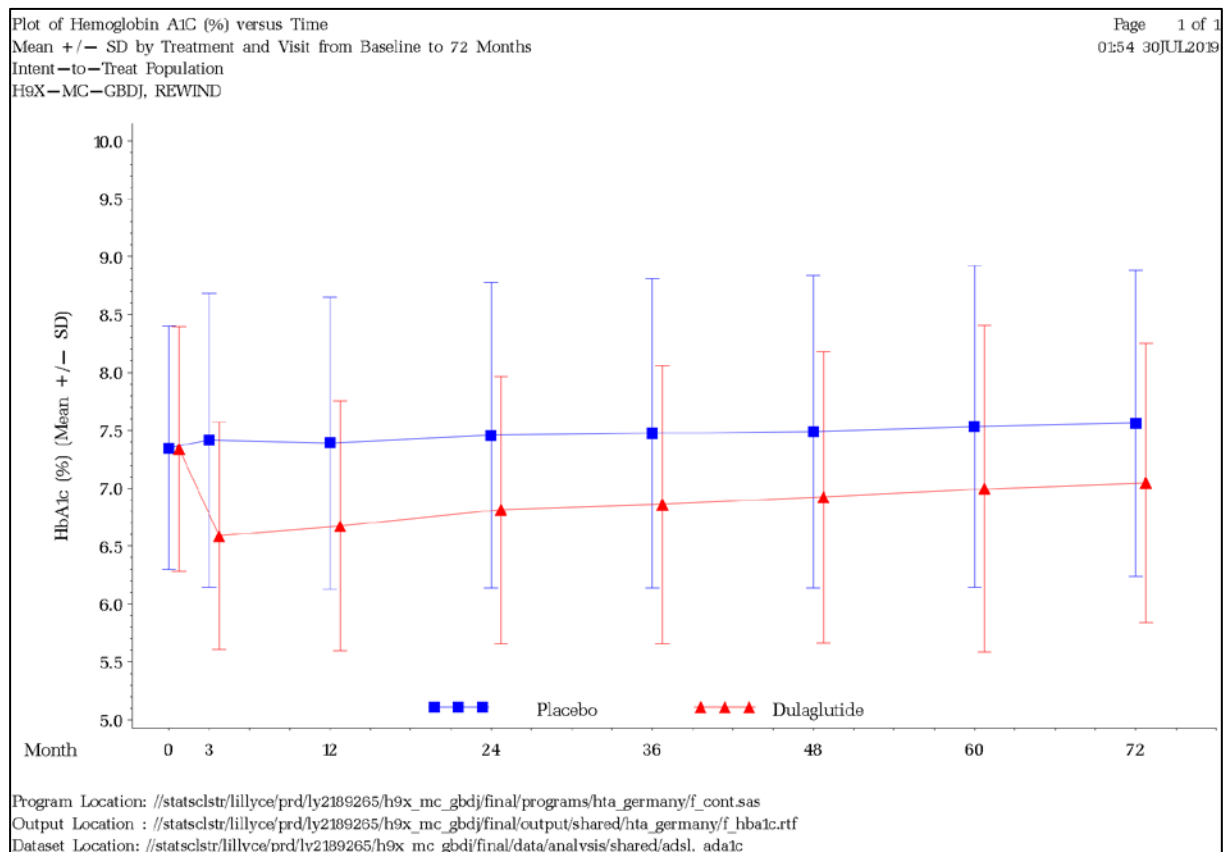


Abbildung 4-35: Zeitverlauf für „HbA_{1c}-Wert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „HbA_{1c}-Wert“ für alle Erhebungszeitpunkte nach Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied in der Änderung des HbA_{1c}-Wertes zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC². Für den Erhebungszeitpunkt 60 Monate lag die Mittelwertdifferenz der Änderung des HbA_{1c}-Wertes bei -0,51 [-0,57;-0,45]; $p < 0,001$. Das dazugehörige Hedges' g betrug -0,40 [-0,45;-0,36], weshalb der Effekt als klinisch relevant gilt.

Vor Baseline waren die HbA_{1c}-Werte zwischen den Gruppen vergleichbar. Die mittleren HbA_{1c}-Werte nach 60 Monaten lagen bei 7,00% (Dulaglutid) bzw. 7,54% (Placebo) und damit etwa im in der NVL [15] vorgegebenen diesbezüglichen Zielkorridor.

Dieser statistisch signifikante und klinische relevante Vorteil von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC², ging mit einem vergleichbar niedrigem Hypoglykämierisiko (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.14.4, in der REWIND-Studie wurden nur schwere hypoglykämische Ereignisse erfasst) zwischen den beiden Behandlungsarmen einher.

Ebenso wie im Dulaglutid +SoC²-Arm wurde auch und insbesondere im Placebo+SoC²-Arm die antihyperglykämische Therapie fortwährend angepasst und optimiert (siehe Tabelle 4-18). Im Placebo+SoC²-Arm wurden Antidiabetika im Laufe der Studie häufiger als unter Dulaglutid (neu) eingesetzt bzw. angepasst (siehe Tabelle 4-19), trotzdem blieb der statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Blutzuckersenkung zu allen Zeitpunkten nach Baseline erhalten. Dies ist auf die gute antiglykämische Wirkung von Dulaglutid zurückzuführen. Diese gute Blutzuckersenkung wird unter Dulaglutid ohne ein erhöhtes Hypoglykämierisiko (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.14.4, in der REWIND-Studie wurden nur schwere hypoglykämische Ereignisse erfasst) und ohne eine Gewichtszunahme²⁴ (MWD -1,46 [-1,67;-1,25]; p<0,0001 [2]) erzielt.

²⁴ Da dieser Endpunkt vom G-BA nicht als patientenrelevant akzeptiert ist, wurde auf eine entsprechende Darstellung verzichtet.

4.3.1.3.1.6 Frakturen - 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 „Frakturen“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	- Jeglicher klinisch oder radiologisch erkennbare Knochenbruch. - Der Endpunkt wurden analysiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses nach Randomisierung; die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein. - Für alle Analysen wurden die Patienten zum Zeitpunkt der finalen Visite, zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert, je nachdem, welches dieser Ereignisse als erstes stattfand. Das Datum der Zensierung wurde für alle Patienten verwendet, bei denen das infrage kommende Endpunktereignis nicht stattfand. - Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Frakturen“ 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Frakturen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Frakturen	277 / 4.949 (5,6)	269 / 4.952 (5,4)	1,02 ^a [0,86;1,21] 0,802 ^b

a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt
b: Der p-Wert wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als fester Effekt berechnet.
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie

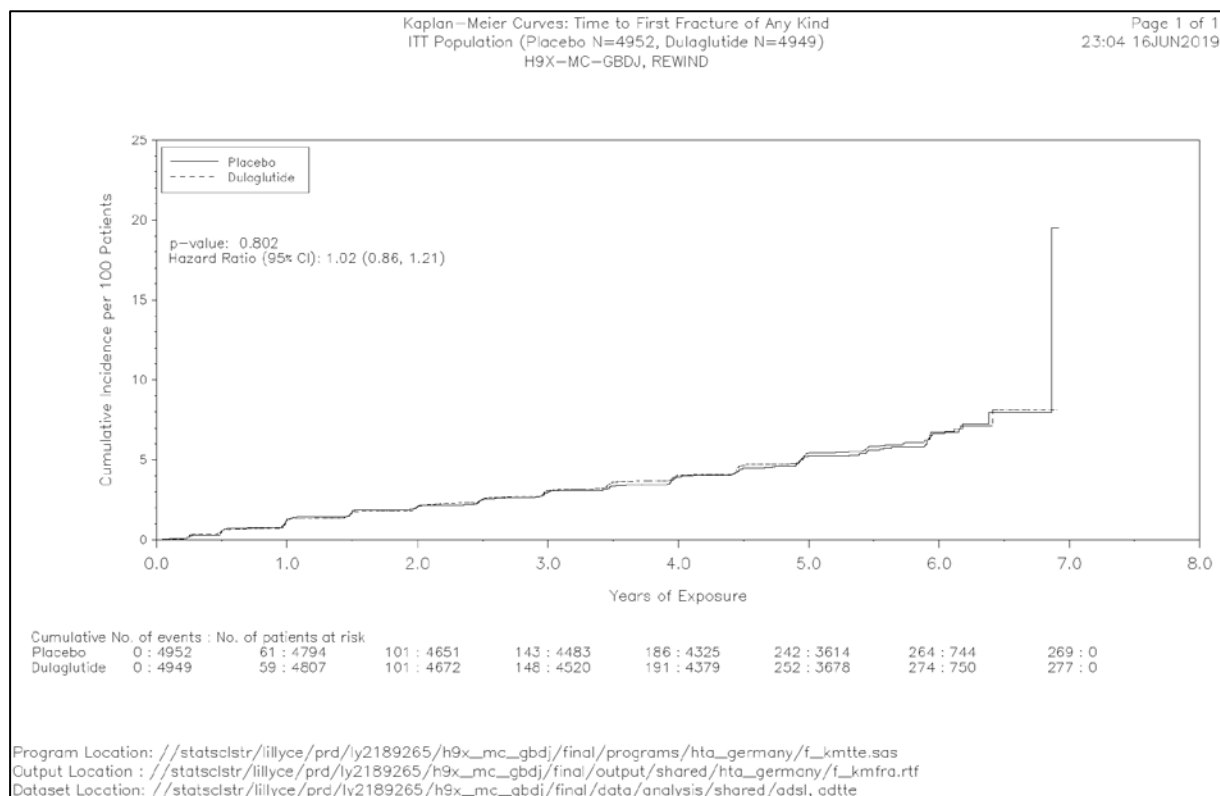


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für „Frakturen“

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Frakturen“ kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 1,02 [0,86;1,21]; p=0,802) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.7 Cholelithiasis - RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Cholelithiasis“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	• Erste neue Diagnose einer Cholelithiasis nach Randomisierung, bestätigt z. B. durch Ultraschall oder CT-Scan. • Der Endpunkt wurde analysiert als Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses nach Randomisierung. • Die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein, die vor der Randomisierung keine Cholezystektomie in der Anamnese hatten. • Für alle Analysen wurden die Patienten zum Zeitpunkt der finalen Visite, zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert, je nachdem, welches dieser Ereignisse als erstes stattfand. Das Datum der Zensierung wurde für alle Patienten verwendet, bei denen das infrage kommende Endpunktereignis nicht stattfand. • Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
CT: Computertomographie	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Cholelithiasis“ 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Cholelithiasis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Cholelithiasis ^c	137 / 4.248 (3,2)	119 / 4.183 (2,8)	1,12 ^a [0,88;1,44] 0,350 ^b

a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt
b: Der p-Wert wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als fester Effekt berechnet.
c: Patienten mit vorangegangener Cholezystektomie wurden nicht berücksichtigt. (N=4.183 (Placebo), N=4.248 (Dulaglutid))
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie

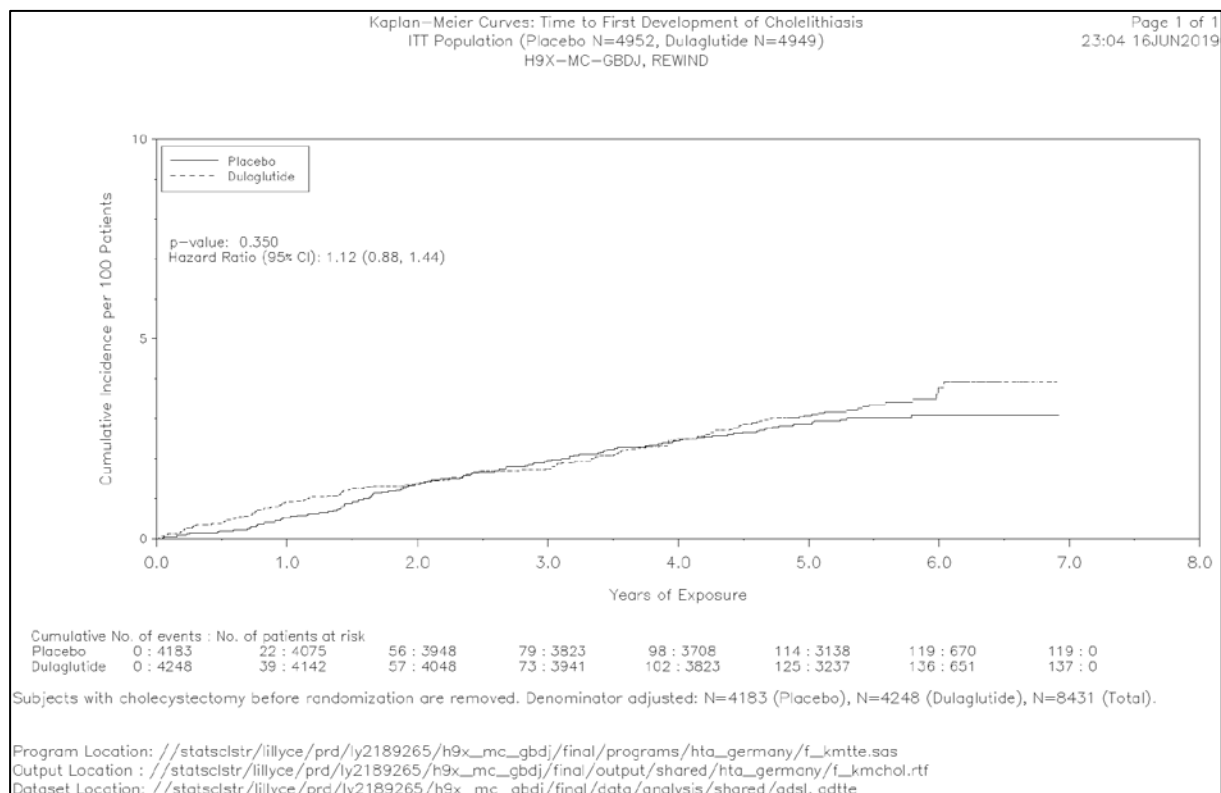


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für „Cholelithiasis“

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Cholelithiasis“ kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 1,12 [0,88;1,44]; p=0,350) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.8 Kognitive Funktion mittels MoCA – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Kognitive Funktion mittels MoCA“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	• Evaluation der kognitiven Funktion zur Erkennung eines kognitiven Leistungsverlustes mithilfe des MoCA-Tests. Die kognitiven Aspekte Aufmerksamkeit und Konzentration, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache, visuokonstruktive Fähigkeiten, konzeptionelles Denken, Rechnen und Orientation werden inhaltlich vom MoCA Test erfasst. • Zur Auswertung oben genannter Aspekte werden die folgenden (Sub-)Scores erfasst: ○ Total MoCA Score (MoCA - Gesamtscore) ○ Visuospatial/Executive Section Score (Visuokonstruktive Fähigkeiten) ○ Naming Section Score (Benennung) ○ Attention (Total Score) (Aufmerksamkeit Gesamtergebnis) ○ Attention (Digits Section Score) (Aufmerksamkeit Zahlen) ○ Attention (Letters Section Score) (Aufmerksamkeit Buchstaben) ○ Attention (Serial 7 Score) (Aufmerksamkeit 7er Reihe) ○ Language (Total Score) (Sprache Gesamtscore) ○ Language (Repeat Section Score) (Sprache Satzwiederholung) ○ Language (Fluency Section Score) (Sprache Wortgewandtheit) ○ Abstraction Section Score (Abstraktion) ○ Delayed Recall Section Score (Erinnerung [verzögerter Abruf]) ○ Orientation Section Score (Orientierung) ○ Education Section Score (Bildung). • Eine höhere Punktzahl bedeutet eine bessere Funktion. Ergebnisse ≥ 26 Punkte (max. 30 Punkte) zeigen keine Einschränkung der kognitiven Fähigkeit (Normalbereich). • Messung der Änderung zum Ausgangswert nach 24 und 60 Monaten (MMRM, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). • Zusatzanalyse: Anteil Patienten unterhalb des Grenzwertes für normale kognitive Funktion (definiert als leichte kognitive Dysfunktion [MoCA-Total Score < 26]). • Das MMRM bezieht alle randomisierten Patienten mit einem MoCA-Wert zu Baseline und mindestens einem post-Baseline MoCA-Wert ein. Die Zusatzanalyse bezieht pro Messzeitpunkt alle randomisierten Patienten mit einem MoCA-Wert ein.
MoCA: Montreal Cognitive Assessment; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kognitive Funktion mittels MoCA“ 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten zum Endpunkt „Kognitive Funktion mittels MoCA“

Behandlung	Kognitive Funktion mittels MoCA		
	Dulaglutid (+SoC)	Placebo (+SoC)	Total
Zeitpunkt	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Baseline	4.919 / 4.948 (99,4)	4.926 / 4.952 (99,5)	9.845 / 9.900 (99,4)
Monat 24	4.373 / 4.677 (93,5)	4.271 / 4.633 (92,2)	8.644 / 9.310 (92,8)
Monat 60	3.811 / 4.349 (87,6)	3.650 / 4.235 (86,2)	7.461 / 8.584 (86,9)

MoCA: Montreal Cognitive Assessment; n: Anzahl der ausgewerteten Patienten; N: Anzahl der Patienten, die noch in der Studie sind und die entsprechende Visite abgeschlossen haben; SoC: Standardtherapie

Die Rücklaufquote des Endpunkts „Kognitive Funktion mittels MoCA“ lag zu jedem Messzeitpunkt bei über 87% im Dulaglutid- und 86% im Placebo-Arm.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA - Total MoCA Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala Total MoCA Score	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
	Dulaglutid (+SoC)	4.919	24,52 (4,19)	-	-
	Placebo (+SoC)	4.926	24,58 (4,31)	-	
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	4.360	24,61 (4,41)	-0,03 (0,05)	0,10 [-0,04;0,24] 0,179 0,03 [-0,01;0,07]
	Placebo (+SoC)	4.263	24,52 (4,66)	-0,13 (0,05)	
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	3.801	24,57 (4,43)	-0,25 (0,06)	0,07 [-0,10;0,23] 0,438 0,02 [-0,03;0,06]
	Placebo (+SoC)	3.639	24,58 (4,48)	-0,31 (0,06)	
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Wert zu Baseline und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.					
b: Deskriptiv					
KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MoCA: Montreal Cognitive Assesment; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Visuospatial/Executive Section Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala					
Visuospatial/ Executive Section Score	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
Dulaglutid (+SoC)	4.920	3,74 (1,27)	-	-	
Placebo (+SoC)	4.926	3,76 (1,28)	-		
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)	4.361	3,73 (1,30)	-0,05 (0,02)	0,01 [-0,03;0,06] 0,584 0,01 [-0,03;0,05]	
Placebo (+SoC)	4.264	3,72 (1,34)	-0,06 (0,02)		
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)	3.803	3,74 (1,30)	-0,08 (0,02)	0,02 [-0,04;0,07] 0,530 0,01 [-0,03;0,06]	
Placebo (+SoC)	3.639	3,73 (1,31)	-0,09 (0,02)		
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Wert zu Baseline und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.					
b: Deskriptiv					
KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MoCA: Montreal Cognitive Assesment; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie ; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standard-abweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA - Subskala Naming Section Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala					
Naming Section Score	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
	Dulaglutid (+SoC)	4.920	2,79 (0,53)	-	-
	Placebo (+SoC)	4.926	2,79 (0,53)	-	
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	4.361	2,79 (0,55)	-0,01 (0,01)	0,00 [-0,02;0,02] 0,974 0,00 [-0,04;0,04]
	Placebo (+SoC)	4.264	2,79 (0,55)	-0,01 (0,01)	
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	3.805	2,80 (0,53)	-0,01 (0,01)	0,00 [-0,02;0,02] 0,806 0,01 [-0,04;0,05]
	Placebo (+SoC)	3.639	2,79 (0,53)	-0,01 (0,01)	
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Wert zu Baseline und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.					
b: Deskriptiv					
KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MoCA: Montreal Cognitive Assesment; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standard-abweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Attention (Total Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala Attention (Total Score)					
	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
	Dulaglutid (+SoC)	4.919	4,97 (1,36)	-	-
	Placebo (+SoC)	4.927	5,01 (1,37)	-	
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	4.360	4,98 (1,39)	-0,03 (0,02)	0,02 [-0,03;0,07] 0,404 0,02 [-0,02;0,06]
	Placebo (+SoC)	4.263	4,97 (1,44)	-0,05 (0,02)	
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	3.807	4,97 (1,37)	-0,07 (0,02)	0,00 [-0,05;0,06] 0,928 0,00 [-0,04;0,05]
	Placebo (+SoC)	3.645	4,99 (1,36)	-0,07 (0,02)	
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Wert zu Baseline und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.					
b: Deskriptiv					
KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MoCA: Montreal Cognitive Assesment; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA - Subskala Attention (Digits Section Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala					
Attention (Digits Section Score)	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
	Dulaglutid (+SoC)	4.919	1,66 (0,58)	-	-
	Placebo (+SoC)	4.927	1,68 (0,57)	-	
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	4.360	1,67 (0,58)	-0,01 (0,01)	0,00 [-0,02;0,02] 0,944 0,00 [-0,04;0,04]
	Placebo (+SoC)	4.263	1,67 (0,59)	-0,01 (0,01)	
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	3.807	1,67 (0,58)	-0,01 (0,01)	-0,01 [-0,04;0,01] 0,391 -0,02 [-0,07;0,03]
	Placebo (+SoC)	3.645	1,68 (0,57)	-0,00 (0,01)	
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Wert zu Baseline und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.					
b: Deskriptiv					
KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MoCA: Montreal Cognitive Assesment; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Attention (Letters Section Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala					
Attention (Letters Section Score)	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
	Dulaglutid (+SoC)	4.919	0,89 (0,32)	-	-
	Placebo (+SoC)	4.927	0,89 (0,31)	-	
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	4.360	0,89 (0,32)	-0,00 (0,00)	0,01 [-0,00;0,02] 0,216 0,03 [-0,02;0,07]
	Placebo (+SoC)	4.263	0,88 (0,32)	-0,01 (0,00)	
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	3.807	0,89 (0,31)	-0,01 (0,00)	0,00 [-0,01;0,02] 0,510 0,02 [-0,03;0,06]
	Placebo (+SoC)	3.645	0,89 (0,32)	-0,01 (0,01)	
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Wert zu Baseline und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.					
b: Deskriptiv					
KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MoCA: Montreal Cognitive Assesment; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Attention (Serial 7 Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala					
Attention (Serial 7 Score)	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
Dulaglutid (+SoC)		4.919	2,43 (0,91)	-	-
Placebo (+SoC)		4.927	2,44 (0,91)	-	
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)		4.360	2,43 (0,92)	-0,03 (0,01)	0,01 [-0,03;0,04] 0,683 0,01 [-0,03;0,05]
Placebo (+SoC)		4.263	2,42 (0,94)	-0,03 (0,01)	
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)		3.807	2,42 (0,92)	-0,05 (0,01)	0,00 [-0,03;0,04] 0,902 0,00 [-0,04;0,05]
Placebo (+SoC)		3.645	2,42 (0,92)	-0,05 (0,01)	
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Wert zu Baseline und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.					
b: Deskriptiv					
KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MoCA: Montreal Cognitive Assesment; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Language (Total Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala					
Language (Total Score)	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
	Dulaglutid (+SoC)	4.919	2,09 (0,93)	-	-
	Placebo (+SoC)	4.927	2,08 (0,92)	-	
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	4.360	2,11 (0,93)	0,01 (0,01)	0,01 [-0,02;0,05] 0,482 0,02 [-0,03;0,06]
	Placebo (+SoC)	4.263	2,09 (0,94)	-0,00 (0,01)	
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	3.807	2,08 (0,95)	-0,04 (0,01)	-0,01 [-0,05;0,03] 0,661 -0,01 [-0,06;0,04]
	Placebo (+SoC)	3.645	2,08 (0,94)	-0,03 (0,01)	
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Wert zu Baseline und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.					
b: Deskriptiv					
KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MoCA: Montreal Cognitive Assesment; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Language (Repeat Section Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala					
Language (Repeat Section Score)	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
Dulaglutid (+SoC)	4.919	1,52 (0,67)	-	-	
Placebo (+SoC)	4.927	1,52 (0,68)	-		
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)	4.360	1,54 (0,68)	0,01 (0,01)	0,01 [-0,02;0,03] 0,605 0,01 [-0,03;0,05]	
Placebo (+SoC)	4.263	1,52 (0,69)	0,00 (0,01)		
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)	3.807	1,53 (0,69)	-0,01 (0,01)	0,00 [-0,03;0,03] 0,925 0,00 [-0,04;0,05]	
Placebo (+SoC)	3.645	1,52 (0,69)	-0,01 (0,01)		
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Wert zu Baseline und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.					
b: Deskriptiv					
KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MoCA: Montreal Cognitive Assesment; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Language (Fluency Section Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala					
Language (Fluency Section Score)	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
Dulaglutid (+SoC)	4.919	0,56 (0,50)	-	-	
Placebo (+SoC)	4.927	0,57 (0,50)	-		
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)	4.360	0,58 (0,49)	0,00 (0,01)	0,01 [-0,01;0,03] 0,507 0,01 [-0,03;0,06]	
Placebo (+SoC)	4.263	0,57 (0,50)	-0,00 (0,01)		
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)	3.807	0,55 (0,50)	-0,03 (0,01)	-0,01 [-0,03;0,01] 0,392 -0,02 [-0,07;0,03]	
Placebo (+SoC)	3.645	0,56 (0,50)	-0,02 (0,01)		
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Wert zu Baseline und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.					
b: Deskriptiv					
KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MoCA: Montreal Cognitive Assesment; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA - Subskala Abstraction Section Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala					
Abstraction Section Score	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
	Dulaglutid (+SoC)	4.919	1,59 (0,67)	-	-
	Placebo (+SoC)	4.927	1,60 (0,66)	-	
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	4.360	1,65 (0,64)	0,04 (0,01)	-0,00 [-0,03;0,02] 0,783 -0,01 [-0,05;0,04]
	Placebo (+SoC)	4.263	1,65 (0,64)	0,05 (0,01)	
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	3.807	1,69 (0,60)	0,07 (0,01)	0,00 [-0,02;0,03] 0,890 0,00 [-0,04;0,05]
	Placebo (+SoC)	3.645	1,69 (0,60)	0,07 (0,01)	
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Wert zu Baseline und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt und Patient als feste Effekte als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.					
b: Deskriptiv					
KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MoCA: Montreal Cognitive Assesment; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Delayed Recall Section Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala					
Delayed Recall Section Score	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
Dulaglutid (+SoC)		4.919	2,85 (1,65)	-	-
Placebo (+SoC)		4.927	2,86 (1,65)	-	
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)		4.360	2,88 (1,63)	-0,00 (0,02)	0,01 [-0,05;0,07] 0,742 0,01 [-0,04;0,05]
Placebo (+SoC)		4.263	2,88 (1,65)	-0,01 (0,02)	
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)		3.807	2,88 (1,63)	-0,03 (0,02)	0,02 [-0,05;0,09] 0,582 0,01 [-0,03;0,06]
Placebo (+SoC)		3.645	2,89 (1,65)	-0,05 (0,02)	
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Wert zu Baseline und Interaktion zwischen Behandlung als feste Effekte und Zeitpunkt und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.					
b: Deskriptiv					
KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MoCA: Montreal Cognitive Assesment;					
MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler;					
SoC: Standardtherapie					

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Orientation Section Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala					
Orientation Section Score	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
	Dulaglutid (+SoC)	4.919	5,87 (0,54)	-	-
	Placebo (+SoC)	4.927	5,87 (0,54)	-	
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	4.360	5,87 (0,57)	-0,01 (0,01)	0,04 [0,01;0,06] 0,006 0,06 [0,02;0,10]
	Placebo (+SoC)	4.263	5,84 (0,69)	-0,04 (0,01)	
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	3.807	5,84 (0,65)	-0,05 (0,01)	0,02 [-0,01;0,05] 0,270 0,03 [-0,02;0,07]
	Placebo (+SoC)	3.645	5,83 (0,66)	-0,07 (0,01)	
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Wert zu Baseline und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.					
b: Deskriptiv					
KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MoCA: Montreal Cognitive Assesment; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels MoCA – Subskala Education Section Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala					
Education Section Score	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
	Dulaglutid (+SoC)	4.919	0,62 (0,49)	-	-
	Placebo (+SoC)	4.927	0,60 (0,49)	-	
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	4.360	0,60 (0,49)	-0,01 (0,01)	0,01 [-0,01;0,02] 0,435 0,02 [-0,03;0,06]
	Placebo (+SoC)	4.264	0,59 (0,49)	-0,01 (0,01)	
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	3.807	0,58 (0,49)	-0,03 (0,01)	-0,00 [-0,02;0,01] 0,759 -0,01 [-0,05;0,04]
	Placebo (+SoC)	3.645	0,57 (0,49)	-0,02 (0,01)	
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Wert zu Baseline und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.					
b: Deskriptiv					
KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MoCA: Montreal Cognitive Assesment; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

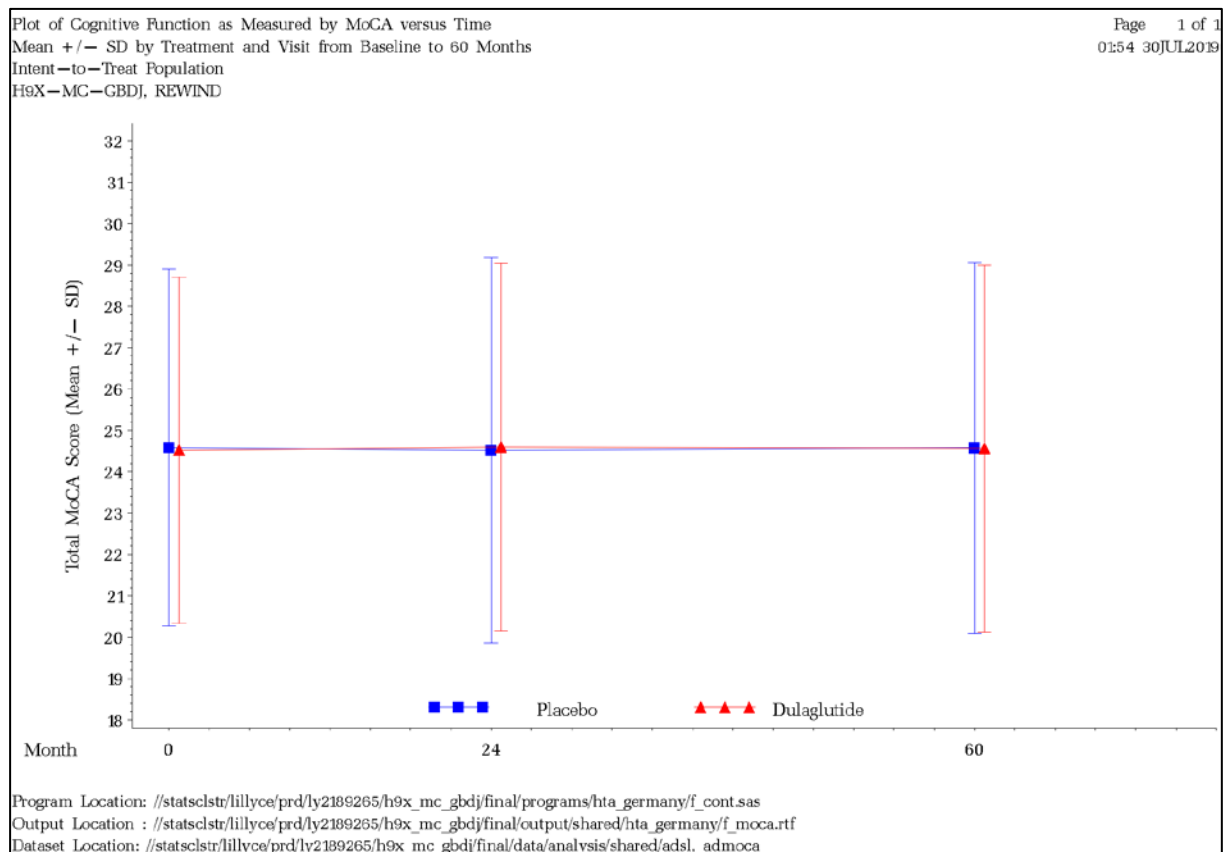


Abbildung 4-38: Zeitverlauf für „Kognitive Funktion mittels MoCA - Total MoCA Score“
 MoCA: Montreal Cognitive Assessment

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Kognitive Funktion mittels MoCA – Orientation Section Score“ für den Erhebungszeitpunkt „Nach 24 Monaten“ ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD: 0,04 [0,01;0,06]; $p=0,006$) zugunsten von Dulaglutid. Der Unterschied war allerdings nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,06 [0,02;0,10]).

Für die anderen (Sub-)skalen des Endpunktes „Kognitive Funktion mittels MoCA“ zeigte sich zu keinem anderen Erhebungszeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

Zusatzanalyse für „Kognitive Funktion mittels MoCA“

Tabelle 4-73: Ergebnisse Zusatzanalyse für „Kognitive Funktion mittels MoCA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Gesamtergebnis MoCA	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Zeitpunkt: Baseline					
<26 (leichte kognitive Dysfunktion)	2.550 / 4.919 (51,84)	2.475 / 4.926 (50,24)	1,03 [0,99;1,07] 0,113 ^a	1,07 [0,98;1,15] 0,113 ^a	0,02 [-0,00;0,04] 0,118 ^b
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
<26 (leichte kognitive Dysfunktion)	2.179 / 4.373 (49,83)	2.135 / 4.271 (49,99)	1,00 [0,96;1,04] 0,882 ^a	0,99 [0,91;1,08] 0,882 ^a	-0,00 [-0,02;0,02] 0,899 ^b
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
<26 (leichte kognitive Dysfunktion)	1.911 / 3.811 (50,14)	1.809 / 3.650 (49,56)	1,01 [0,97;1,06] 0,615 ^a	1,02 [0,93;1,12] 0,615 ^a	0,01 [-0,02;0,03] 0,631 ^b
a: Chi-Quadrat Test b: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat Test (Z-Test) Hinweis: Für Korea liegt der Schwellenwert bei 23 und nicht bei 26 ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MoCA: Montreal Cognitive Assessment, n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standardtherapie					

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich der Zusatzanalyse für „Kognitive Funktion mittels MoCA“ zu keinem Erhebungszeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.9 Kognitive Funktion mittels DSST – RCT

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Kognitive Funktion mittels DSST“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	• Evaluierung der kognitiven Funktion anhand des DSST. Dieser dient der Beurteilung von Aufmerksamkeit und psychomotorischer Geschwindigkeit. • Bewertung erfolgt anhand der Anzahl der richtig zugeordneten Symbole. Die Anzahl der Versuche wird ebenfalls aufgezeichnet. • Messung der Änderung zum Ausgangswert nach 24 und 60 Monaten (MMRM, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). • Eine höhere Punktzahl bedeutet eine bessere Funktion. • Die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten mit einem DSST-Wert zu Baseline und mindestens einem post-Baseline DSST-Wert ein.
DSST: Digit Symbol Substitution Test; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kognitive Funktion mittels DSST“ 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten

Tabelle 4-76: Rücklaufquoten zum Endpunkt „Kognitive Funktion mittels DSST“

	Kognitive Funktion mittels DSST		
Behandlung	Dulaglutid (+SoC)	Placebo (+SoC)	Total
Zeitpunkt	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Baseline	4.915 / 4.948 (99,3)	4.918 / 4.952 (99,3)	9.833 / 9.900 (99,3)
Monat 24	4.371 / 4.677 (93,5)	4.270 / 4.633 (92,2)	8.641 / 9.310 (92,8)
Monat 60	3.808 / 4.349 (87,6)	3.645 / 4.235 (86,1)	7.453 / 8.584 (86,8)
DSST: Digit Symbol Substitution Test; n: Anzahl der ausgewerteten Patienten; N: Anzahl der Patienten, die noch in der Studie sind und die entsprechende Visite abgeschlossen haben; SoC: Standardtherapie			

Die Rücklaufquote des Endpunkts „Kognitive Funktion mittels DSST“ lag zu jedem Messzeitpunkt bei über 87% im Dulaglutid- und 86% im Placebo-Arm.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Kognitive Funktion mittels DSST“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline				
Dulaglutid (+SoC)	4.915	37,91 (19,93)	-	-
Placebo (+SoC)	4.918	38,32 (19,87)	-	
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten				
Dulaglutid (+SoC)	4.356	36,83 (18,49)	-1,42 (0,20)	0,34 [-0,22;0,90] 0,238 0,03 [-0,02;0,07]
Placebo (+SoC)	4.258	36,86 (18,84)	-1,76 (0,20)	
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten				
Dulaglutid (+SoC)	3.794	34,46 (17,81)	-4,23 (0,21)	0,42 [-0,18;1,01] 0,172 0,03 [-0,01;0,08]
Placebo (+SoC)	3.630	34,54 (17,65)	-4,64 (0,22)	
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, DSST-Ausgangswert und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.				
b: Deskriptiv				
DSST: Digit Symbol Substitution Test; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie				

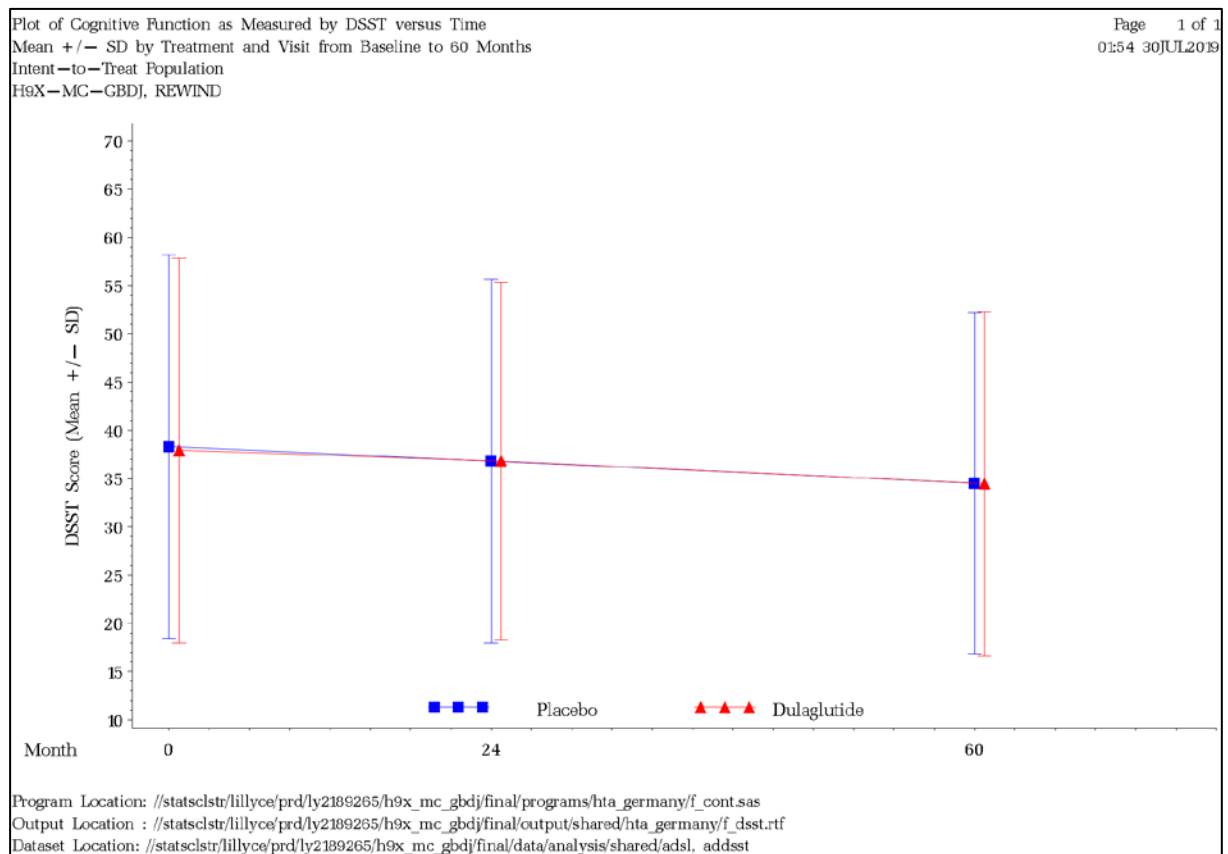


Abbildung 4-39: Zeitverlauf für „Kognitive Funktion mittels DSST“

DSST: Digit Symbol Substitution Test

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Kognitive Funktion mittels DSST“ zu keinem Erhebungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.10 Erektile Funktion mittels IIEF – RCT

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von „Erektile Funktion mittels IIEF“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	- Erektile Funktion ermittelt anhand des Patientenfragebogens IIEF, bestehend aus 15 Fragen aufgeteilt in fünf Domänen: - erektile Funktion (sechs Fragen) (0-30 Punkte) - Orgasmus-Funktion (zwei Fragen) (0-10 Punkte) - sexuelles Verlangen (zwei Fragen) (0-10 Punkte) - Befriedigung beim Geschlechtsverkehr (drei Fragen) (0-15 Punkte) - Befriedigung insgesamt (zwei Fragen) (0-10 Punkte). - Eine höhere Punktzahl bedeutet eine bessere Funktion bzw. eine bessere Zufriedenheit. - Messung der Änderung zum Ausgangswert nach 24 und 60 Monaten (MMRM, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). - Bewertung der erektilen Dysfunktion anhand der Domäne erektile Funktion mit folgender Skala: 30-26 Punkte: keine erektile Dysfunktion 25-22 Punkte: leichte erektile Dysfunktion 21-17 Punkte: leichte bis moderate erektile Dysfunktion 16-11 Punkte: moderate erektile Dysfunktion 10-6 Punkte: schwere erektile Dysfunktion. - Die Analyse bezieht alle randomisierten männlichen Patienten mit einem IIEF-Wert zu Baseline und mindestens einem post-Baseline IIEF-Wert ein.
IIEF: International Index of Erectile Function; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Erektile Funktion mittels IIEF“ 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten

Tabelle 4-80: Rücklaufquoten zum Endpunkt „Erektile Funktion mittels IIEF“

	Erektile Funktion mittels IIEF*		
Behandlung	Dulaglutid (+SoC)	Placebo (+SoC)	Total
Zeitpunkt	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Baseline	2.232 / 2.643 (84,4)	2.270 / 2.669 (85,1)	4.502 / 5.312 (84,8)
Monat 24	1.817 / 2.493 (72,9)	1.798 / 2.482 (72,4)	3.615 / 4.975 (72,7)
Monat 60	1.565 / 2.281 (68,6)	1.488 / 2.234 (66,6)	3.053 / 4.515 (67,6)

* Erhoben nur bei männlichen Patienten.
IIEF: International Index of Erectile Function; n: Anzahl der ausgewerteten Patienten; N: Anzahl der Patienten, die noch in der Studie sind und die entsprechende Visite abgeschlossen haben; SoC: Standardtherapie

Die Rücklaufquote des Endpunktes „Erektile Funktion mittels IIEF“ lag zum Zeitpunkt Baseline bei 84,8%, zum Zeitpunkt 24 Monate bei 72,7% und zum Zeitpunkt 60 Monate bei 67,6% (68,6% im Dulaglutid- und 66,6% im Placebo-Arm).

Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Erektile Funktion mittels IIEF - Gesamtergebnis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala					
IIEF Gesamt- ergebnis ^c	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
Dulaglutid (+SoC)		2.232	34,97 (21,51)	-	-
Placebo (+SoC)		2.270	35,78 (21,69)	-	
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)		1.716	34,71 (21,39)	-1,85 (0,36)	0,71 [-0,30;1,72] 0,168 0,05 [-0,02;0,11]
Placebo (+SoC)		1.690	34,44 (20,98)	-2,56 (0,37)	
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)		1.461	30,63 (20,79)	-6,40 (0,44)	0,98 [-0,25;2,21] 0,118 0,06 [-0,01;0,13]
Placebo (+SoC)		1.387	30,24 (20,94)	-7,39 (0,45)	
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, IIEF Gesamtergebnis-Ausgangswert und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt. b: Deskriptiv c: erhoben nur bei männlichen Patienten. IIEF: International Index of Erectile Function; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Erektile Funktion mittels IIEF – Erektile Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala					
Erektile Funktion ^c	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
Dulaglutid (+SoC)		2.238	13,18 (9,97)	-	-
Placebo (+SoC)		2.277	13,54 (10,03)	-	
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)		1.725	13,10 (9,90)	-0,74 (0,17)	0,37 [-0,10;0,85] 0,121 0,05 [-0,01;0,12]
Placebo (+SoC)		1.695	12,96 (9,66)	-1,12 (0,17)	
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)		1.470	11,32 (9,50)	-2,75 (0,20)	0,51 [-0,05;1,08] 0,074 0,07 [-0,01;0,14]
Placebo (+SoC)		1.398	11,04 (9,51)	-3,27 (0,21)	
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Erektile Funktion-Ausgangswert und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt. b: Deskriptiv c: Erhoben nur bei männlichen Patienten. IIEF: International Index of Erectile Function; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Erektile Funktion mittels IIEF – Orgasmus-Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala					
Orgasmus- Funktion ^c	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
	Dulaglutid (+SoC)	2.266	4,87 (4,14)	-	-
	Placebo (+SoC)	2.306	4,92 (4,14)	-	
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	1.760	4,78 (4,05)	-0,35 (0,08)	0,06 [-0,15;0,27] 0,584 0,02 [-0,05;0,08]
	Placebo (+SoC)	1.740	4,75 (4,04)	-0,41 (0,08)	
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
	Dulaglutid (+SoC)	1.497	4,06 (4,02)	-1,20 (0,09)	0,05 [-0,19;0,30] 0,669 0,02 [-0,06;0,09]
	Placebo (+SoC)	1.429	3,99 (4,01)	-1,26 (0,09)	
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Orgasmus Funktion-Ausgangswert und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.					
b: Deskriptiv					
c: Erhoben nur bei männlichen Patienten.					
IIEF: International Index of Erectile Function; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Erektile Funktion mittels IIEF – Sexuelles Verlangen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala					
Sexuelles Verlangen ^c	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
Dulaglutid (+SoC)		2.262	5,65 (2,26)	-	-
Placebo (+SoC)		2.309	5,71 (2,28)	-	
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)		1.756	5,58 (2,23)	-0,21 (0,04)	0,07 [-0,05;0,19] 0,229 0,04 [-0,03;0,11]
Placebo (+SoC)		1.742	5,54 (2,31)	-0,28 (0,04)	
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)		1.493	5,32 (2,35)	-0,53 (0,05)	0,07 [-0,08;0,22] 0,330 0,04 [-0,04;0,11]
Placebo (+SoC)		1.428	5,25 (2,39)	-0,60 (0,05)	
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Sexuelles Verlangen-Ausgangswert und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.					
b: Deskriptiv					
c: Erhoben nur bei männlichen Patienten.					
IIEF: International Index of Erectile Function; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Erektile Funktion mittels IIEF– Befriedigung beim Geschlechtsverkehr“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala					
Befriedigung beim Geschlechts- verkehr ^c	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95 %-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
Dulaglutid (+SoC)	2.262	5,23 (4,92)	-	-	
Placebo (+SoC)	2.304	5,38 (4,96)	-		
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)	1.762	5,22 (4,87)	-0,34 (0,09)	0,03 [-0,21;0,27] 0,818 0,01 [-0,06;0,07]	
Placebo (+SoC)	1.742	5,25 (4,82)	-0,37 (0,09)		
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)	1.493	4,28 (4,73)	-1,34 (0,10)	0,09 [-0,19;0,37] 0,518 0,02 [-0,05;0,10]	
Placebo (+SoC)	1.432	4,30 (4,72)	-1,43 (0,10)		
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Befriedigung bei Geschlechtsverkehr- Ausgangswert und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.					
b: Deskriptiv					
c: Erhoben nur bei männlichen Patienten.					
IIEF: International Index of Erectile Function; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Erektile Funktion mittels IIEF– Befriedigung Insgesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subskala					
Befriedigung Insgesamt ^c	Behandlungsgruppe	N	MW (SD) ^b	MW der Veränderung (SE) ^a	MWD der Veränderung [95%-KI] ^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Zeitpunkt: Baseline					
Dulaglutid (+SoC)		2.217	5,94 (2,77)	-	-
Placebo (+SoC)		2.259	6,04 (2,75)	-	
Zeitpunkt: Nach 24 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)		1.708	5,90 (2,74)	-0,19 (0,05)	0,09 [-0,06;0,24] 0,247 0,04 [-0,03;0,11]
Placebo (+SoC)		1.681	5,87 (2,74)	-0,28 (0,05)	
Zeitpunkt: Nach 60 Monaten					
Dulaglutid (+SoC)		1.451	5,51 (2,80)	-0,58 (0,07)	0,11 [-0,07;0,29] 0,242 0,04 [-0,03;0,12]
Placebo (+SoC)		1.374	5,51 (2,80)	-0,69 (0,07)	
a: Auf der REML-Methode basiertes MMRM-Modell mit Behandlung, Zeitpunkt, Befriedigung Insgesamt-Ausgangswert und Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt; Als Kovarianzstruktur wurde „unstructured“ zugrunde gelegt.					
b: Deskriptiv					
c: Erhoben nur bei männlichen Patienten.					
IIEF: International Index of Erectile Function; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

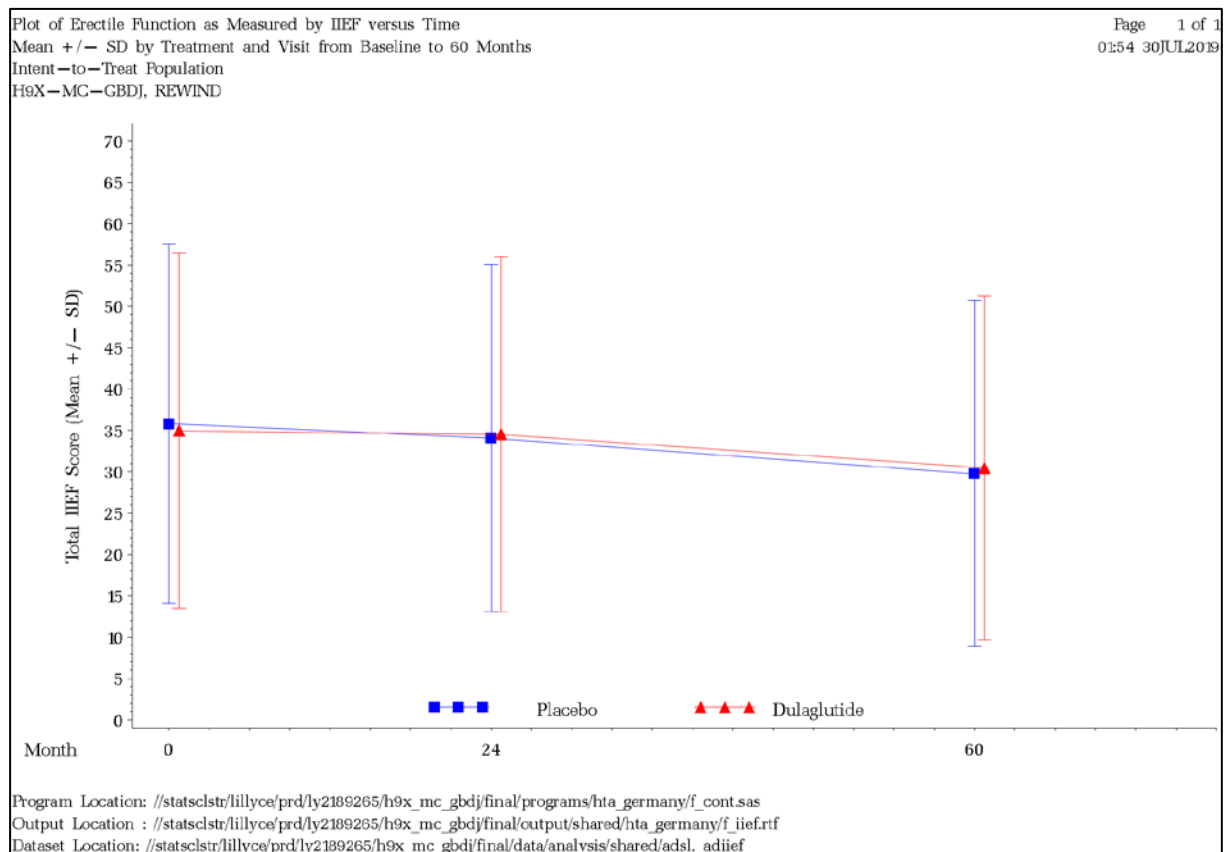


Abbildung 4-40: Zeitverlauf für "Erektile Funktion mittels IIEF"

IIEF: International Index of Erectile Function

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Erektile Funktion mittels IIEF“ zu keinem Erhebungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.11 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 4-87: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	- 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. - Folgende Ereignisse wurden <u>nicht</u> als unerwünschte Ereignisse erfasst: - Tod - Nicht-tödlicher Myokardinfarkt - Nicht-tödlicher Schlaganfall - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund von Herzinsuffizienz - Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris - Revaskularisation (gesamt) bzw. Revaskularisation der Koronararterien, der Karotisarterien oder der peripheren Arterien. - In dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ können auch nicht patientenrelevante Ereignisse (z. B. Veränderungen von Laborparametern) enthalten sein, weshalb dieser lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird. - Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA Version 21.0 kodiert. - Die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein. - Ergänzende Darstellung unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class bzw. Preferred Term in Anhang 4-G.1 bzw. Anhang 4-G.2. - Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-88: 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse	4.575 / 4.949 (92,44)	4.535 / 4.952 (91,58)	1,01 [1,00;1,02] 0,113 ^b	1,12 [0,97;1,30] 0,113 ^b	0,01 [-0,00;0,02] 0,122 ^c

b: Chi-Quadrat Test

c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; SoC: Standardtherapie

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ kein signifikanter Unterschied (RR: 1,01 [1,00;1,02]; p=0,113) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.12 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 4-90: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	- 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. - Zu unerwünschten Ereignissen im Allgemeinen bzw. deren Erfassung siehe Tabelle 4-87. - Die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein. - Ergänzende Darstellung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class bzw. Preferred Term in Anhang 4-G.3 bzw. Anhang 4-G.4. - Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-91: 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1997 / 4.949 (40,35)	2056 / 4.952 (41,52)	0,97 [0,93;1,02] 0,238 ^b	0,95 [0,88;1,03] 0,238 ^b	-0,01 [-0,03;0,01] 0,246 ^c

b: Chi-Quadrat Test
c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; SoC: Standardtherapie

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 0,97 [0,93;1,02]; p=0,238) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.13 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 4-93: Operationalisierung von „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	• Patienten, die die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses endgültig abbrechen mussten. • Zu unerwünschten Ereignissen im Allgemeinen siehe Tabelle 4-87. • Die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein. • Ergänzende Darstellung von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term in Anhang 4-G.5. • Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbruch aufgrund 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	434 / 4.949 (8,77)	298 / 4.952 (6,02)	1,46 [1,26;1,68] <0,001 ^b	1,50 [1,29;1,75] <0,001 ^b	0,03 [0,02;0,04] <0,001 ^c

b: Chi-Quadrat Test

c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; SoC: Standardtherapie

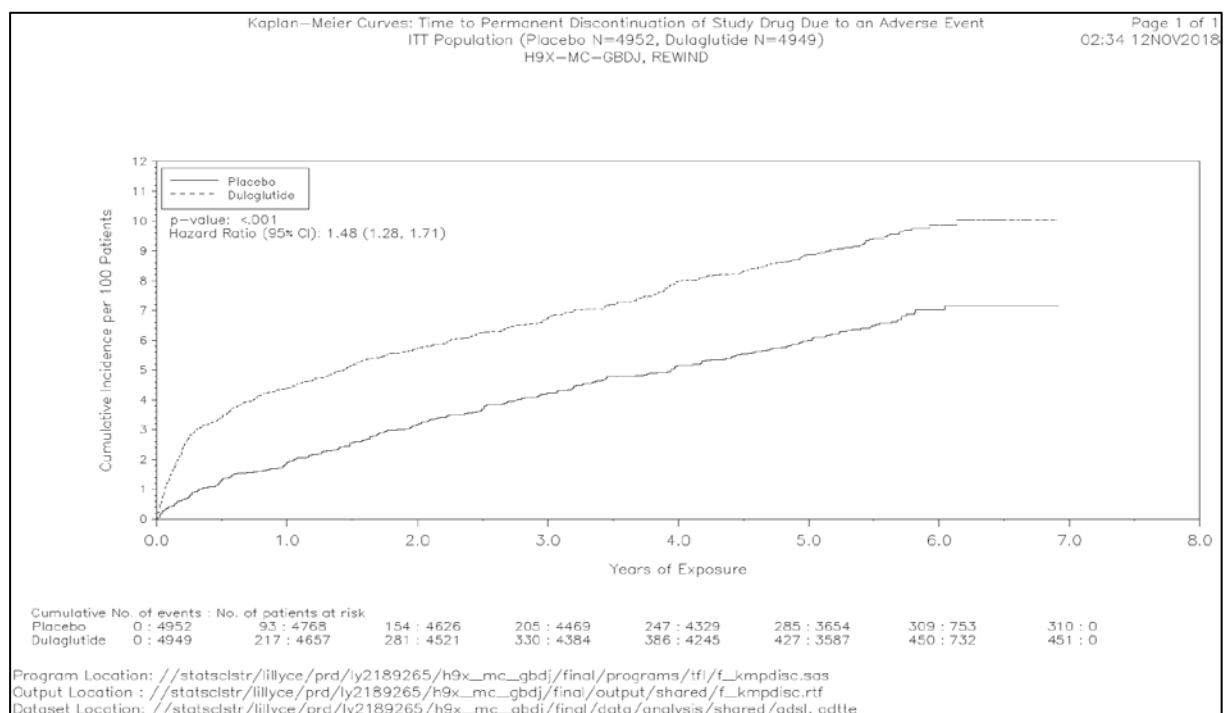


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ ein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 1,46 [1,26;1,68]; $p < 0,001$) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

Abbildung 4-41 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“. Dieser kann entnommen werden, dass sich der Unterschied zwischen Dulaglutid und Placebo bezüglich Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse innerhalb der ersten Wochen der Therapie ergab. Im Anschluss an diesen Zeitraum entwickeln sich die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen zwischen Dulaglutid und Placebo (jeweils in Kombination mit einer SoC²) ähnlich. Letzteres ist gerade vor dem Hintergrund der chronischen Natur des T2DM von Bedeutung.

Die Therapieabbrüche waren hauptsächlich auf gastrointestinale Ereignisse zurückzuführen (siehe Anhang 4-G.5), wobei sich bezüglich schwerwiegender gastrointestinaler Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte (siehe Anhang 4-G.3). Die gastrointestinalen Ereignisse unter Dulaglutid sind im Allgemeinen leichten bis mäßigen Schweregrads und treten hauptsächlich während der ersten beiden Behandlungswochen auf [3].

4.3.1.3.1.14 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll – RCT

4.3.1.3.1.14.1 Akute Pankreatitis – RCT

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung von „Akute Pankreatitis“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	• Eine akute Pankreatitis wurde diagnostiziert, wenn 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt waren: - o abdomineller Schmerz (charakteristisch für akute Pankreatitis (in der Regel lokalisiert im Epigastrium, strahlt in ca. der Hälfte der Fälle in den Rücken aus [36-37])); häufig begleitet von Übelkeit und Erbrechen) - o Serum-Amylase und/oder Lipase $\geq 3 \times$ ULN oder - o Nachweis von Veränderungen im Sinne einer Pankreatitis mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). • Alle schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von abdominellem Schmerz und vermuteter oder bestätigter akuter oder chronischer Pankreatitis wurden von einem unabhängigen, externen und verblindeten CEC adjudiziert. • Zu unerwünschten Ereignissen im Allgemeinen siehe Tabelle 4-87. • Die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein. • Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
CEC: Endpunkt-Bewertungskomitee; CT: Computertomographie; MRT: Magnetresonanztomographie; ULN: Upper Limit of Normal	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Akute Pankreatitis“ 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. Zudem wurden alle schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von abdominellem Schmerz und vermuteter oder bestätigter akuter oder chronischer Pankreatitis von einem unabhängigen, externen und verblindeten CEC 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.

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 4-98: Ergebnisse für „Akute Pankreatitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Akute Pankreatitis	29 / 4.949 (0,59)	17 / 4.952 (0,34)	1,69 ^a [0,95;3,02] 0,076 ^b	1,69 ^a [0,95;3,02] 0,076 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,104 ^c

a: Peto's Odds Ratio

b: Chi-Quadrat Test

c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; SoC: Standardtherapie

In der REWIND-Studie zeigte sich, bei insgesamt geringer Ereignishäufigkeit (29 vs. 17 Patienten mit Ereignissen), bezüglich des Endpunktes „Akute Pankreatitis“ kein statistisch signifikanter Unterschied (Peto OR: 1,69 [0,95;3,02]; p=0,076) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.14.2 Schwerwiegende gastrointestinale 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 4-99: Operationalisierung von „Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	- Jegliche klinisch bedeutsamen gastrointestinalen Ereignisse und schwerwiegenden Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wurden prospektiv erfasst. Bei Entwicklung einer klinisch bedeutsamen Entleerungsstörung des Magens (z. B. schwere diabetische Gastroparese oder Obstruktion des Magenausgangs) oder anderen schwerwiegenden Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wurde die Studienmedikation abgebrochen, der Patient allerdings weiterhin bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit beobachtet. - Zusätzlich wurden alle erfassten unerwünschten Ereignisse mittels standardisierter MedDRA-Suchbegriffe bezüglich des infrage kommenden unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse durchsucht. - Zu unerwünschten Ereignissen im Allgemeinen siehe Tabelle 4-87. - Die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein. - Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende gastrointestinale 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse	120 / 4.949 (2,42)	117 / 4.952 (2,36)	1,03 [0,80;1,32] 0,840 ^b	1,03 [0,79;1,33] 0,840 ^b	0,00 [-0,01;0,01] 0,892 ^c

b: Chi-Quadrat Test
c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; SoC: Standardtherapie

In der REWIND-Studie zeigte sich, bei insgesamt geringer Ereignishäufigkeit (120 vs. 117 Patienten mit Ereignissen), bezüglich des Endpunktes „Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse“ kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 1,03 [0,80;1,32]; p=0,840) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.14.3 Krebserkrankungen - RCT

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung von „Krebserkrankungen“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	• Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut) ○ Jede nach Randomisierung neue oder rezidivierende Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut) wurde prospektiv erfasst („jegliche Krebserkrankung“, maligne oder benigne Tumore). • Pankreaskarzinom ○ Alle Diagnosen eines Pankreaskarzinoms nach Randomisierung. Bei diesen Patienten wurde die Studienmedikation abgebrochen, der Patient allerdings weiterhin bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit beobachtet. • Medulläres Schilddrüsenkarzinom und C-Zell-Hyperplasie ○ Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms führte zum dauerhaften Absetzen der Studienmedikation. Der Patient wurde allerdings weiterhin bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit beobachtet. ○ Erhebung des Calcitoninspiegels erfolgte gemäß Studienplan. Bei einem Serum-Calcitonin >35 pg/mL erfolgte innerhalb eines Monats eine weitere Messung. War das zweite Ergebnis <35 pg/mL wurde die Studienmedikation fortgesetzt. War das zweite Ergebnis >35 pg/mL wurde die Studienmedikation dauerhaft abgebrochen. ○ Die Bestimmung des Calcitoninspiegels erfolgte in einem Zentrallabor. • Schilddrüsenkarzinom ○ Jegliche neue oder rezidivierende papilläre, follikuläre oder andere diagnostizierte Schilddrüsenkrebsart wurde prospektiv erfasst. Wurde ein Patient entsprechend diagnostiziert, wurde die Studienmedikation abgesetzt, der Patient allerdings weiterhin bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit beobachtet. • Weitere mit der Schilddrüse im Zusammenhang stehende Ereignisse und Untersuchungen, welche zur Biopsie der Schilddrüse, einer Thyreoidektomie oder beidem oder zur Diagnose einer Schilddrüsenmalignität oder C-Zell-Hyperplasie führten, wurden von einem verblindeten, unabhängigen externen Endpunkt-Bewertungskomitee (CEC) kategorisiert. • Zu unerwünschten Ereignissen im Allgemeinen siehe Tabelle 4-87. • Die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein. • Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
CEC: Endpunkt-Bewertungskomitee; pg/mL: Pikogramm/Milliliter	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krebserkrankungen“ 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. Zudem wurden weitere mit der Schilddrüse im Zusammenhang stehende Ereignisse und Untersuchungen, welche zur Biopsie der Schilddrüse, einer Thyreoidektomie oder beidem oder zur Diagnose einer Schilddrüsenmalignität oder C-Zell-Hyperplasie führten von einem unabhängigen, externen und verblindeten CEC 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.

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

Krebserkrankungen – Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut)

Tabelle 4-104: Ergebnisse für „Krebserkrankungen – Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut)	540 / 4.949 (10,91)	521 / 4.952 (10,52)	1,04 [0,93;1,16] 0,530 ^b	1,04 [0,92;1,18] 0,530 ^b	0,00 [-0,01;0,02] 0,552 ^c

b: Chi-Quadrat Test

c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; SoC: Standardtherapie

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut)“ kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 1,04 [0,93;1,16]; p=0,530) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

Krebserkrankungen - Pankreaskarzinom

Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Krebserkrankungen – Pankreaskarzinom“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Pankreaskarzinom	16 / 4.949 (0,32)	11 / 4.952 (0,22)	1,45 ^a [0,68;3,09] 0,334 ^b	1,45 ^a [0,68;3,09] 0,334 ^b	0,00 [-0,00;0,00] 0,440 ^c

a: Peto's Odds Ratio
b: Chi-Quadrat Test
c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; SoC: Standardtherapie

In der REWIND-Studie zeigte sich, bei insgesamt geringer Ereignishäufigkeit (16 vs. 11 Patienten mit Ereignissen), bezüglich des Endpunktes „Pankreaskarzinom“ kein statistisch signifikanter Unterschied (Peto OR: 1,45 [0,68;3,09]; p=0,334) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

Krebserkrankungen – Medulläres Schilddrüsenkarzinom und C-Zell-Hyperplasie

Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Krebserkrankungen – Medulläres Schilddrüsenkarzinom und C-Zell-Hyperplasie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Medulläres Schilddrüsenkarzinom und C-Zell-Hyperplasie	1 / 4.949 (0,02)	0 / 4.952 (0,00)	7,39 ^a [0,15;372,61] 0,500 ^b	7,39 ^a [0,15;372,61] 0,500 ^b	0,00 [-0,00;0,00] >0,999 ^c

a: Peto's Odds Ratio
b: Fisher's Exakter Test
c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; SoC: Standardtherapie

In der REWIND-Studie zeigte sich, bei insgesamt geringer Ereignishäufigkeit (1 vs. 0 Patienten mit Ereignissen), bezüglich des Endpunktes „Medulläres Schilddrüsenkarzinom und C-Zell-Hyperplasie“ kein statistisch signifikanter Unterschied (Peto OR: 7,39 [0,15;372,61]; p=0,500) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC². Bei dem im Dulaglutid-Arm aufgetretenen Ereignis handelt es sich um eine C-Zell-Hyperplasie (kein medulläres Schilddrüsenkarzinom).

Krebserkrankungen - Schilddrüsenkarzinom

Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Krebserkrankungen – Schilddrüsenkarzinom“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Schilddrüsenkarzinom	19 / 4.949 (0,38)	12 / 4.952 (0,24)	1,57 ^a [0,78;3,19] 0,207 ^b	1,57 ^a [0,78;3,19] 0,207 ^b	0,00 [-0,00;0,00] 0,280 ^c

a: Peto's Odds Ratio
b: Chi-Quadrat Test
c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; SoC: Standardtherapie

In der REWIND-Studie zeigte sich, bei insgesamt geringer Ereignishäufigkeit (19 vs. 12 Patienten mit Ereignissen), bezüglich des Endpunktes „Schilddrüsenkarzinom“ kein

statistisch signifikanter Unterschied (Peto OR: 1,57 [0,78;3,19]; p=0,207) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.14.4 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 4-108: Operationalisierung von „Schwere Hypoglykämien“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	- 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. - Die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein. - Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
ADA: American Diabetes Association	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-109: 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Schwere Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Schwere Hypoglykämien	57 / 4.949 (1,15)	63 / 4.952 (1,27)	0,91 [0,63;1,29] 0,584 ^b	0,90 [0,63;1,30] 0,584 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,648 ^c

b: Chi-Quadrat Test
c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; SoC: Standardtherapie

In der REWIND-Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 0,91 [0,63;1,29]; p=0,584) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC², bezüglich des Risikos eine schwere Hypoglykämie zu erleiden. Vor dem Hintergrund der über alle Erhebungszeitpunkte nach Baseline konsistenten, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des HbA_{1c}-Wertes (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5) unter Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC², stellt dies einen bewertungsrelevanten Vorteil für Dulaglutid dar.

In der folgenden Tabelle sind die schweren Hypoglykämien im Zeitverlauf der REWIND-Studie dargestellt.

Tabelle 4-111: Auftreten von „Schweren Hypoglykämien“ im Zeitverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Visite (Monat)	Behandlung	N	n	E
4 (0.5)	Placebo	4.927	0	0
	Dulaglutid	4.916	16	17
5 (3)	Placebo	4.918	1	1
	Dulaglutid	4.908	6	6
6 (6)	Placebo	4.875	8	9
	Dulaglutid	4.873	3	3
7 (12)	Placebo	4.822	6	6
	Dulaglutid	4.844	3	3
8 (18)	Placebo	4.742	2	3
	Dulaglutid	4.790	5	5
9 (24)	Placebo	4.692	6	6
	Dulaglutid	4.729	1	1
10 (30)	Placebo	4.605	6	6
	Dulaglutid	4.654	5	5
11 (36)	Placebo	4.552	9	9
	Dulaglutid	4.614	4	10
12 (42)	Placebo	4.458	10	10
	Dulaglutid	4.535	2	2
13 (48)	Placebo	4.406	4	4
	Dulaglutid	4.493	4	4
14 (54)	Placebo	4.345	5	5
	Dulaglutid	4.440	6	6
15 (60)	Placebo	4.300	5	5
	Dulaglutid	4.415	3	3
16 (66)	Placebo	2.836	3	3
	Dulaglutid	2.913	1	1
17 (72)	Placebo	1.462	0	0
	Dulaglutid	1.477	0	0
18 (78)	Placebo	221	0	0
	Dulaglutid	217	0	0
Gesamte Studiendauer	Placebo	4.952	63	67
	Dulaglutid	4.949	57	66

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

4.3.1.3.1.14.5 Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeits-Reaktionen - RCT

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

Tabelle 4-112: Operationalisierung von „Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeits-Reaktionen“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	- Allergische Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen wurden als unerwünschte Ereignisse oder ggf. als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse prospektiv, auf einem separaten Prüfbogen, erfasst. Bei einem Verdacht oder tatsächlichen Vorliegen eines schweren immunvermittelten oder schweren/schwerwiegenden allergischen Reaktion auf die Studienmedikation, wurde die Studienmedikation vorübergehend abgebrochen. Die Studienmedikation wurde fortgesetzt, wenn es nach Einschätzung des Prüfarztes wieder sicher war, dies zu tun. 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. - Zu unerwünschten Ereignissen im Allgemeinen siehe Tabelle 4-87. - Die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein. - Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeits-Reaktionen“ 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für „Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeits-Reaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/ Überempfindlichkeits- Reaktionen	8 / 4.949 (0,16)	20 / 4.952 (0,40)	0,42 ^a [0,20;0,89] 0,023 ^b	0,42 ^a [0,20;0,89] 0,023 ^b	-0,00 [-0,00;-0,00] 0,038 ^c

a: Peto's Odds Ratio
b: Chi-Quadrat Test
c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; SoC: Standardtherapie

In der REWIND-Studie zeigte sich, bei insgesamt geringer Ereignishäufigkeit (8 vs. 20 Patienten mit Ereignissen), bezüglich des Endpunktes „Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeits-Reaktionen“ ein statistisch signifikanter Unterschied (Peto OR: 0,42 [0,20;0,89]; p=0,023) zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

In der REWIND-Studie wurden im Zuge der Auswertung dieses prädefinierten unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse auch „Allergische und Überempfindlichkeitsreaktionen“ berichtet, welche in Tabelle 4-115 ergänzend dargestellt sind. Der resultierende Unterschied zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC², ist auf als „Andere“ bezeichnete Ereignisse zurückzuführen, die tatsächlich, gemäß ergänzender Angaben der Prüfarzte, hauptsächlich gastrointestinale Ereignisse waren (19/27 Patienten im Dulaglutid-Arm bzw. 2/6 Patienten im Placebo-Arm) [29]. Die Zuordnung zu „Allergische und Überempfindlichkeitsreaktionen“ kann somit als nicht sachgerecht angesehen werden.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Allergische und Überempfindlichkeitsreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ereignis	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Jegliche allergische und Überempfindlichkeitsreaktionen	39 / 4.952 (0,8)*	12 / 4.949 (0,2)*
Ausschlag	9 / 4.952 (0,2)	4 / 4.949 (0,1)
Urtikaria	4 / 4.952 (0,1)	4 / 4.949 (0,1)
Bronchospasmus	0 / 4.952 (0,0)	0 / 4.949 (0,0)
Angioödem	0 / 4.952 (0,0)	1 / 4.949 (0,0)
Systemische Anaphylaxie	0 / 4.952 (0,0)	0 / 4.949 (0,0)
Erythema multiforme	0 / 4.952 (0,0)	0 / 4.949 (0,0)
Stevens Johnson Syndrom	0 / 4.952 (0,0)	0 / 4.949 (0,0)
Toxische epidermale Nekrolyse	0 / 4.952 (0,0)	0 / 4.949 (0,0)
Andere	27 / 4.952 (0,5)	6 / 4.949 (0,1)
* Pearson's Chi-Quadrat-Test ergab einen p-Wert für den Gruppenunterschied $p < 0,001$ n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standardtherapie		

4.3.1.3.1.14.6 Schwerwiegende leberbezogene 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 4-116: Operationalisierung von „Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	- Jegliche Fälle von schwerwiegender leberbezogener Dysfunktion (inkl. akutes Leberversagen oder Schaden der Leber) während der Studie wurden erhoben. - Patienten mit Symptomen einer Leberschädigung oder -versagen wurden untersucht und nach den lokalen Standards behandelt. - Die Studienmedikation wurde bei Verdacht auf eine schwerwiegende Leberfunktionsstörung vorübergehend unterbrochen. Galt eine Weiterbehandlung mit der Studienmedikation nach Einschätzung des behandelnden Arztes als sicher, wurde diese wieder angesetzt. - Zu unerwünschten Ereignissen im Allgemeinen siehe Tabelle 4-87. - Die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein. - Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende leberbezogene 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für „Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse	25 / 4.949 (0,51)	40 / 49.52 (0,81)	0,63 ^a [0,39;1,02] 0,062 ^b	0,63 ^a [0,39;1,02] 0,062 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,082 ^c

a: Peto's Odds Ratio
b: Chi-Quadrat Test
c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; SoC: Standardtherapie

In der REWIND-Studie zeigte sich, bei insgesamt geringer Ereignishäufigkeit (25 vs. 40 Patienten mit Ereignissen), bezüglich des Endpunktes „Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse“ kein statistisch signifikanter Unterschied (Peto OR: 0,63 [0,39;1,02]; p=0,062) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.14.7 Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen - RCT

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

Tabelle 4-119: Operationalisierung von „Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	- Alle Ereignisse von klinisch bedeutsamen supraventrikulären Arrhythmien und Leitungsstörungen wurden erhoben und evaluiert. Alle vom Prüfarzt als klinisch bedeutsam eingestuften supraventrikulären Arrhythmien und Leitungsstörungen wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dokumentiert. - Patienten, die eine klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmie und Leitungsstörung entwickelten, wurden mit einem EKG und anderer diagnostischer Tests untersucht, um die genaue Diagnose zu bestimmen. Bei Verdacht auf supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen wurde die Studienmedikation unterbrochen. Galt eine Weiterbehandlung mit der Studienmedikation nach Einschätzung des Prüfarztes als sicher, wurde diese wieder angesetzt. - Zu unerwünschten Ereignissen im Allgemeinen siehe Tabelle 4-87. - Die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein. - Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
EKG: Elektrokardiogramm	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen“ 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen	217 / 4.949 (4,38)	192 / 4.952 (3,88)	1,13 [0,94;1,37] 0,205 ^b	1,14 [0,93;1,39] 0,205 ^b	0,01 [-0,00;0,01] 0,223 ^c

b: Chi-Quadrat Test
c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; SoC: Standardtherapie

In der REWIND-Studie zeigte sich, bei insgesamt geringer Ereignishäufigkeit (217 vs. 192 Patienten mit Ereignissen), bezüglich des Endpunktes „Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen“ kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 1,13 [0,94;1,37]; p=0,205) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.14.8 Schwerwiegende nierenbezogene 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 4-122: Operationalisierung von „Schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	- Schwerwiegende nierenbezogene unerwünschte Ereignisse, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führten. - Zu unerwünschten Ereignissen im Allgemeinen siehe Tabelle 4-87. - Die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein. - Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende nierenbezogene 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für „Schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse	84 / 4.949 (1,70)	93 / 4.952 (1,88)	0,90 [0,67;1,21] 0,497 ^b	0,90 [0,67;1,21] 0,497 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,547 ^c
b: Chi-Quadrat Test					
c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; SoC: Standardtherapie					

In der REWIND-Studie zeigte sich, bei insgesamt geringer Ereignishäufigkeit (84 vs. 93 Patienten mit Ereignissen), bezüglich des Endpunktes „Schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse“ kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 0,90 [0,67;1,21]; p=0,497) zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.3.1.3.1.14.9 Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache - RCT

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

Tabelle 4-125: Operationalisierung von „Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache“

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDJ (REWIND)	• Patienten, welche die Studienmedikation aufgrund jeglicher Ursache abgebrochen haben. • Die Ereignisse wurden auf einem separaten Prüfbogen erfasst. • Die Auswertung bezieht alle randomisierten Patienten ein. • Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache“ 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-GBDJ (REWIND)	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. Die Studie war eine doppelblinde Studie. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache	1.617 / 4.949 (32,67)	1.694 / 4.952 (34,21)	0,96 [0,90;1,01] 0,105 ^b	0,93 [0,86;1,01] 0,105 ^b	-0,02 [-0,03;0,00] 0,110 ^c
b: Chi-Quadrat Test c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; SoC: Standardtherapie					

In der REWIND-Studie zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache“ kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 0,96 [0,90;1,01]; p=0,105) zwischen den Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC.²⁵

²⁵ Konsistent zu den Auswertungen im Studienbericht wurden für die hier dargestellte Analyse nur Patienten ohne fehlendes Ereignisdatum berücksichtigt. Bei Berücksichtigung der Patienten mit fehlendem Ereignisdatum ergeben sich 1.621 Abbrüche aufgrund jeglicher Ursache unter Dulaglutid und 1.697 unter Placebo. Es ergibt sich hierdurch keine fazitrelevante Änderung.

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 [63].

4.3.1.3.2.1 Ergebnisse für p-Werte der Interaktionstests aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Tabelle 4-128: Ergebnisse für p-Werte der Interaktionstests aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Endpunkte / Subgruppenmerkmale	Geschlecht	Alter	Diabetesdauer	Body Mass-Index	HbA _{1c} -Wert zu Baseline	Region	Vorangegangenes kardio-vaskuläres Ereignis	eGFR-Wert	OECD-Land	HbA _{1c} -Wert 2 zu Baseline
Gesamtmortalität	0,821	0,817	0,289	0,952	0,986	0,160	0,736	0,264	0,659	0,528
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)	0,598	0,766	0,877	0,495	0,746	0,008	0,970	0,561	0,966	0,464
Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)	0,780	0,640	0,548	0,516	0,656	0,332	0,454	0,715	0,945	0,929
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummer Myokardinfarkte)	0,697	0,566	0,823	0,137	0,521	0,081	0,411	0,466	0,485	0,430
Nicht-tödlicher Schlaganfall	0,876	0,712	0,093	0,199	0,694	0,345	0,587	0,216	0,358	0,351
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	0,590	0,561	0,684	0,141	0,863	0,046	0,304	0,454	0,602	0,364
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	0,973	0,855	0,113	0,215	0,171	0,412	0,544	0,266	0,316	0,115
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4)	0,328	0,637	0,830	0,653	0,961	0,012	0,830	0,977	0,771	0,573
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris	0,103	0,468	0,727	0,344	0,180	0,490	0,539	0,047	0,864	0,278
Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz	0,700	0,283	0,231	0,115	0,330	0,283	0,709	0,653	0,869	0,286
Revaskularisation (gesamt)	0,888	0,160	0,926	0,705	0,447	0,707	0,610	0,554	0,815	0,515
Revaskularisation der Koronararterien	0,707	0,261	0,891	0,745	0,571	0,975	0,973	0,600	0,693	0,712
Revaskularisation der Karotisarterien	0,335	0,581	0,533	0,784	0,947	0,655	0,897	0,361	0,671	0,768

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

Endpunkte / Subgruppenmerkmale	Geschlecht	Alter	Diabetesdauer	Body Mass-Index	HbA _{1c} -Wert zu Baseline	Region	Vorangegangenes kardio-vaskuläres Ereignis	eGFR-Wert	OECD-Land	HbA _{1c} -Wert 2 zu Baseline
Revaskularisation der peripheren Arterien	0,197	0,548	0,205	0,519	0,199	0,067	0,198	0,867	0,297	0,257
Kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt	0,564	0,094	0,741	0,697	0,410	0,707	0,873	0,464	0,536	0,450
Diabetische Retinopathie	0,748	0,150	0,878	0,567	0,242	0,254	0,277	0,537	0,448	0,153
Diabetische Retinopathie, welche eine Lasertherapie erfordert	0,250	0,402	0,504	0,411	0,672	0,886	0,378	0,764	0,829	0,535
Diabetische Retinopathie, welche eine Vitrektomie erfordert	0,077	0,407	0,769	0,955	0,722	0,757	0,655	0,569	0,122	0,331
Diabetische Retinopathie, welche eine Anti-VEGF-Therapie erfordert	0,115	0,579	0,874	0,170	0,247	0,469	0,229	0,582	0,771	0,076
Nephropathie	0,670	0,136	0,535	0,844	0,619	0,654	0,800	0,398	0,544	0,675
Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g)	0,645	0,585	0,669	0,829	0,857	0,484	0,423	0,018	0,254	0,488
Chronische Nierenersatztherapie	0,756	0,892	- ^a	0,494	0,772	- ^a	0,387	0,245	0,426	0,473
≥30%-ige Abnahme der eGFR	0,368	0,099	0,776	0,426	0,663	0,610	0,169	0,559	0,204	0,236
Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion-	0,725	0,670	0,690	0,303	0,543	0,389	0,492	0,925	0,728	0,890
Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse	0,831	0,564	0,663	0,511	0,449	0,477	0,413	0,689	0,897	0,755
Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache	0,234	0,962	0,790	0,163	0,426	0,688	0,892	0,542	0,793	0,400
HbA _{1c} -Wert ^b	0,002	0,281	0,351	0,596	0,647	- ^c	0,661	0,307	0,022	0,249

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

Endpunkte / Subgruppenmerkmale	Geschlecht	Alter	Diabetesdauer	Body Mass-Index	HbA _{1c} -Wert zu Baseline	Region	Vorangegangenes kardio-vaskuläres Ereignis	eGFR-Wert	OECD-Land	HbA _{1c} -Wert 2 zu Baseline
Frakturen	0,374	0,002	0,396	0,136	0,623	0,825	0,426	0,221	0,831	0,546
Cholelithiasis	0,765	0,998	0,344	0,333	0,588	0,297	0,974	0,638	0,129	0,566
Kognitive Funktion mittels MoCA ^b	0,760	0,329	0,999	0,120	0,148	0,403	0,040	0,918	0,137	0,065
Kognitive Funktion mittels DSST ^b	0,799	0,314	0,460	0,929	0,504	- ^c	0,918	0,529	0,796	0,482
Erektile Funktion mittels IIEF ^b	- ^d	0,117	0,697	0,468	0,230	0,599	0,458	0,809	0,592	0,070
Unerwünschte Ereignisse	0,074	0,064	0,779	0,948	0,650	0,391	0,508	0,959	0,300	0,679
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,348	0,676	0,483	0,600	0,593	0,311	0,846	0,333	0,771	0,681
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,994	0,697	0,682	0,016	0,697	0,492	0,424	0,428	0,618	0,979
Akute Pankreatitis	0,962	0,318	0,983	0,528	0,943	0,107	0,309	0,491	0,585	0,790
Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse	0,297	0,100	0,782	0,201	0,119	0,450	0,420	0,988	0,865	0,395
Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut)	0,780	0,972	0,766	0,741	0,853	0,003	0,989	0,207	0,051	0,732
Pankreaskarzinom	0,487	0,031	0,734	0,934	0,138	0,408	0,753	0,292	0,812	0,846
Medulläres Schilddrüsenkarzinom und C-Zell-Hyperplasie	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
Schilddrüsenkarzinom	0,122	0,547	0,008	0,760	0,034	0,338	0,419	0,105	0,303	0,207
Schwere Hypoglykämien	0,644	0,223	0,597	0,879	0,643	0,255	0,608	0,215	0,450	0,507
Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeitsreaktionen	0,720	0,601	0,809	0,014	0,315	0,512	0,655	0,534	0,141	0,975

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

Endpunkte / Subgruppenmerkmale	Geschlecht	Alter	Diabetesdauer	Body Mass-Index	HbA _{1c} -Wert zu Baseline	Region	Vorangegangenes kardio-vaskuläres Ereignis	eGFR-Wert	OECD-Land	HbA _{1c} -Wert 2 zu Baseline
Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse	0,276	0,390	0,972	0,004	0,839	0,451	0,209	0,560	0,047	0,902
Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen	0,532	0,665	0,374	0,280	0,574	0,363	0,813	0,643	0,628	0,425
Schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse	0,893	0,150	0,241	0,482	0,366	0,224	0,498	0,424	0,949	0,147
Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache	0,956	0,556	0,636	0,002	0,989	0,559	0,107	0,322	0,201	0,354
a: Subgruppenanalyse wurde nicht durchgeführt, da in mindestens einer Gruppe kein Ereignis stattfand. b: Interaktions p-Werte zwischen Behandlung und Subgruppe zum Zeitpunkt 60 Monate c: Die Schätzer konnten aufgrund von Konvergenzproblemen nicht berechnet werden. d: Da der IIEF bei Frauen nicht erhoben wurde, entfällt die Subgruppenanalyse zum Merkmal „Geschlecht“ DSST: Digit Symbol Substitution Test; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; IIEF: International Index of Erectile Function; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; mg/g: Milligramm/Gramm; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; OECD: Organisation for Economic Co-Operation and Development; UACR: Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor										

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einer potentiellen Effektmodifikation aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

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 „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“ aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“

Endpunkt: Kombiniertes kardiovaskuläres Ereignis (MACE-3)			
Subgruppenanalyse: Region			
	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Interaktions-p-Wert: 0,008			
USA/ Kanada	132 / 1.032 (12,79)	117 / 1.039 (11,26)	1,14 [0,89;1,47] 0,291
Südamerika	191 / 1.511 (12,64)	190 / 1.510 (12,58)	0,99 [0,81;1,21] 0,926
Europa/ Südafrika	248 / 2.174 (11,41)	315 / 2.165 (14,55)	0,77 [0,65;0,90] 0,002
Asien-Pazifik	23 / 232 (9,91)	41 / 238 (17,23)	0,53 [0,32;0,89] 0,017
Der Interaktions-p-Wert und das HR mit 95%-KI in den Subgruppen wurden aus einem Cox Regressionsmodell mit festen Faktoren für Behandlung, Subgruppe und Interaktion Behandlung x Subgruppe geschätzt. Der p-Wert des Behandlungseffektes in der Subgruppe wurde aus separaten Cox Regressionsmodellen mit festem Effekt für Behandlung geschätzt. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; SoC: Standardtherapie ; USA: Vereinigte Staaten von Amerika			

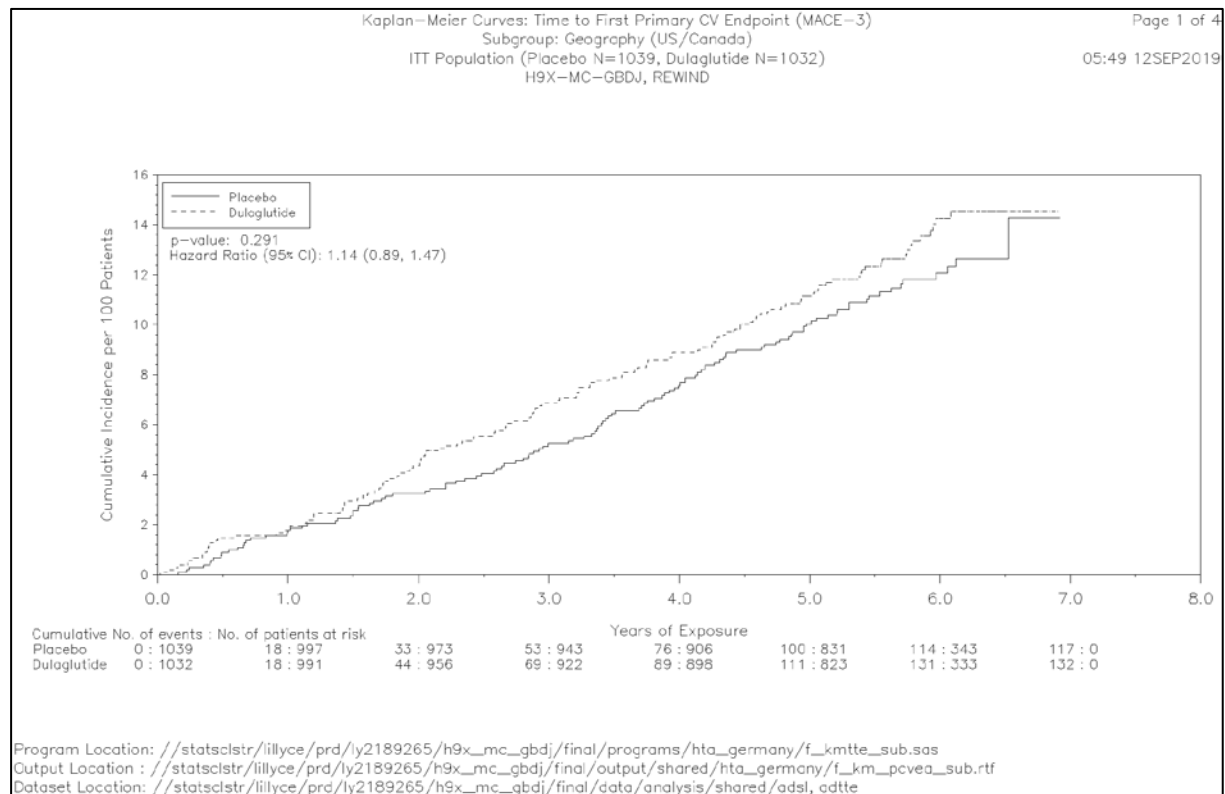


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region - USA/Kanada“ des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“
 MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

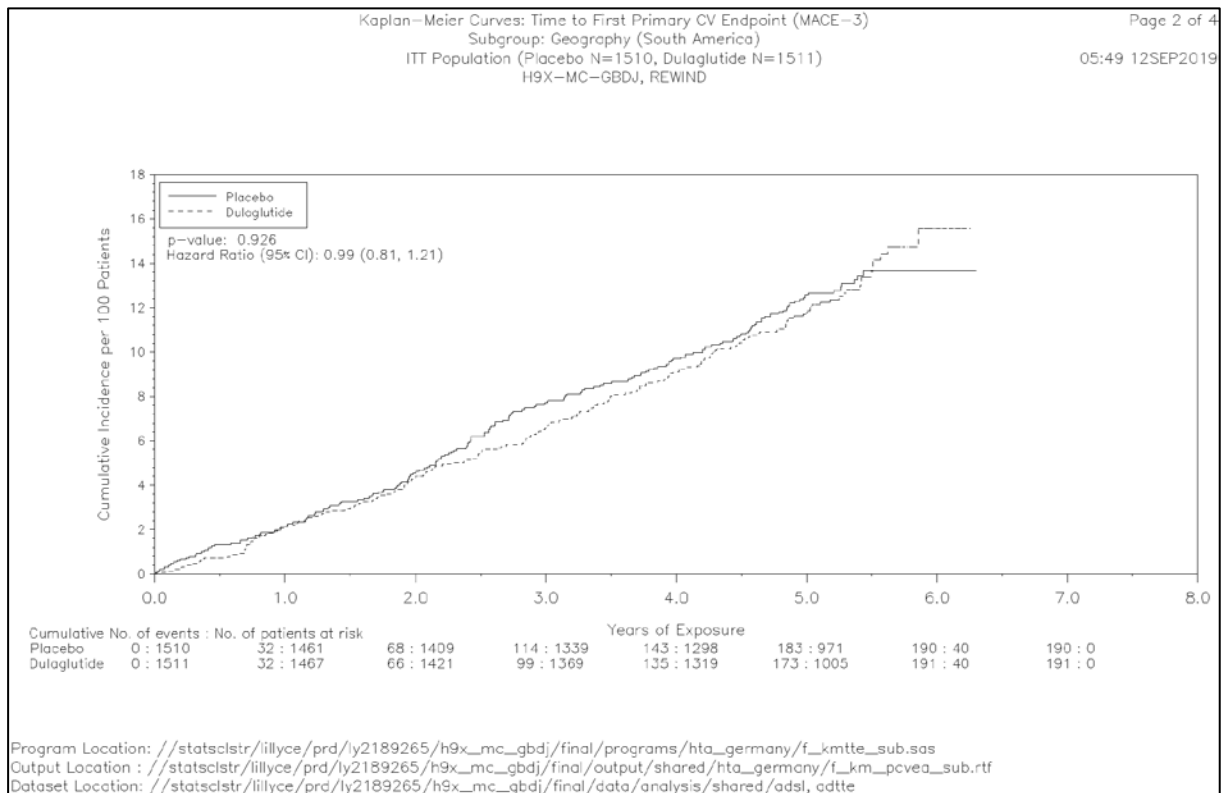


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region - Südamerika“ des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“
 MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis

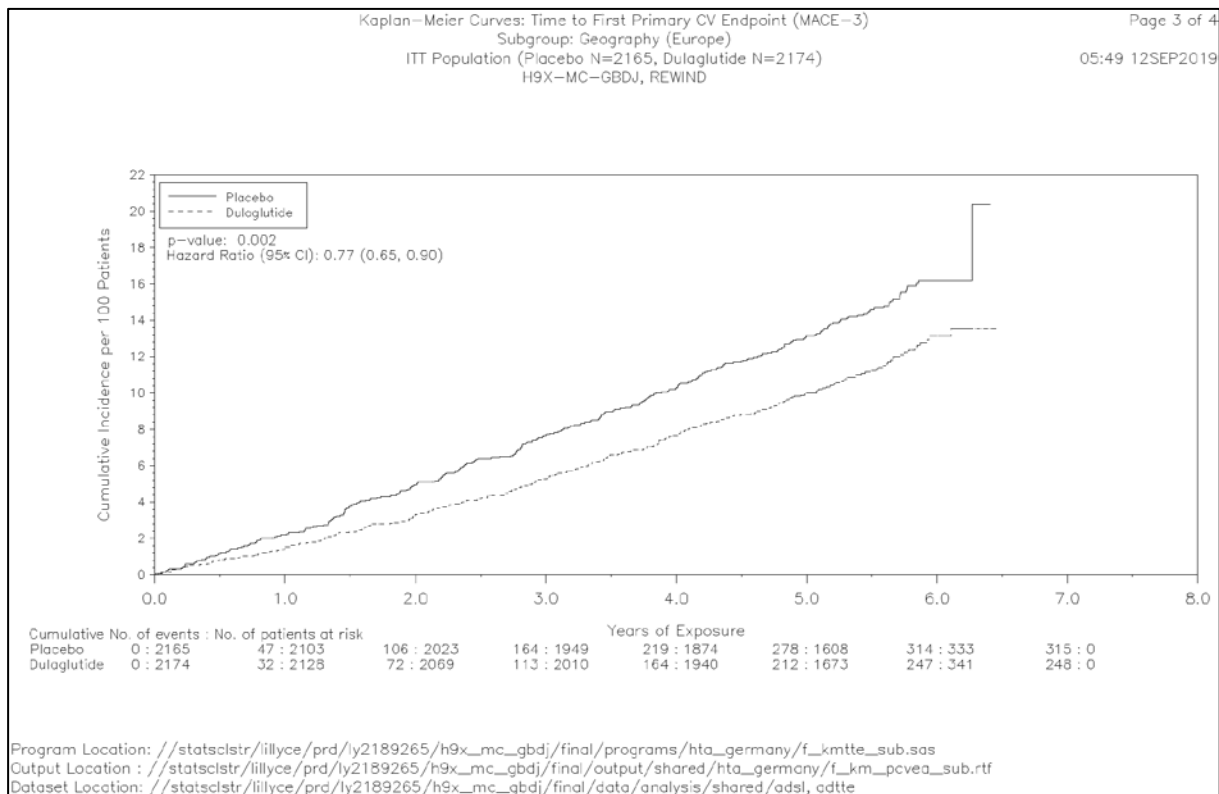


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region – Europa/Südafrika“ des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“
 MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis

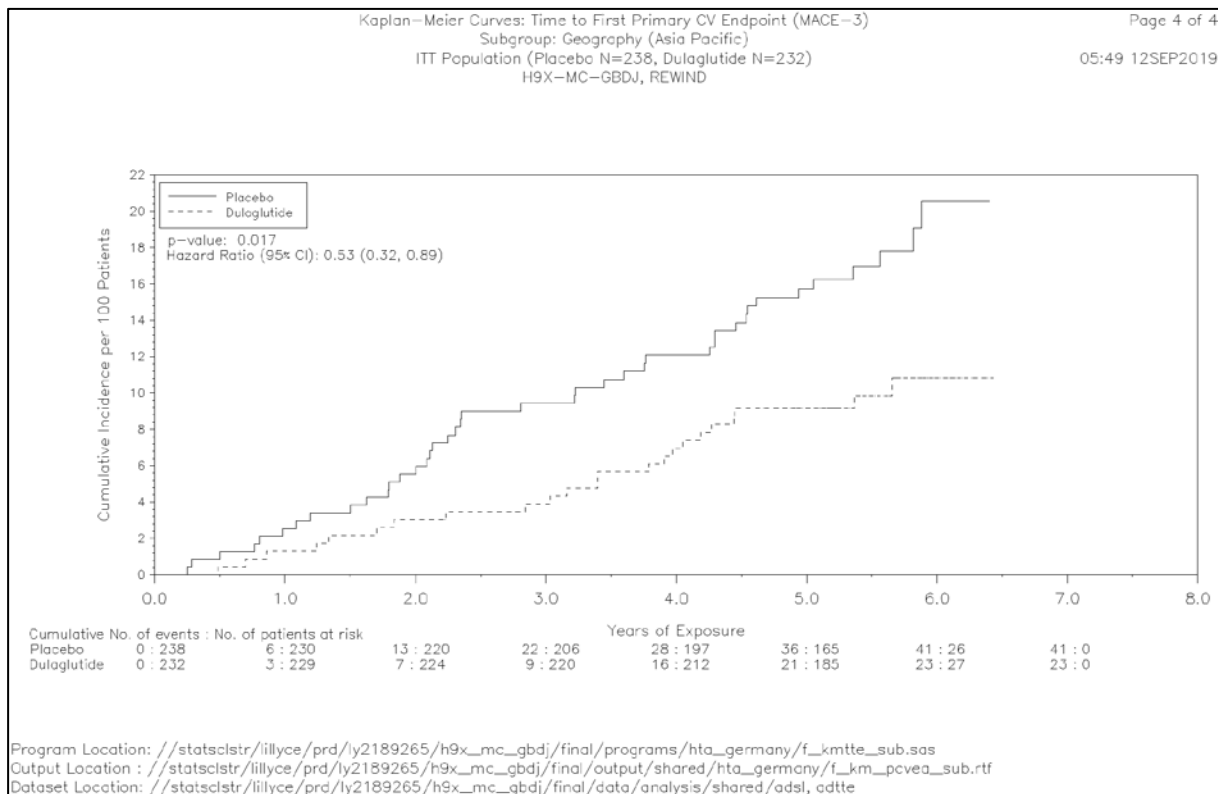


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region – Asien-Pazifik“ des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“
 MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Region“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,008 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung der Effektschätzer der Subgruppen „Europa / Südafrika“, „Asien-Pazifik“ und „Südamerika“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „USA / Kanada“ war nicht konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant.

Das für die Beurteilung der Übertragbarkeit eines Ergebnisses auf den deutschen Versorgungskontext herangezogene Subgruppenmerkmal „OECD-Land“ wird basierend auf [41] und [42] als geeigneter angesehen gegenüber dem in der REWIND-Studie prädefinierten Merkmal „Region“. Für das Subgruppenmerkmal „OECD-Land“ zeigte sich allerdings keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“ ($p=0,966$). Für das Subgruppenmerkmal „Region“ wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“ aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“

Endpunkt: Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)			
Subgruppenanalyse: Region			
	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Interaktions-p-Wert: 0,046			
USA/ Kanada	70 / 1.032 (6,78)	64 / 1.039 (6,16)	1,10 [0,79;1,55] 0,567
Südamerika	56 / 1.511 (3,71)	41 / 1.510 (2,72)	1,35 [0,90;2,02] 0,144
Europa/ Südafrika	85 / 2.174 (3,91)	103 / 2.165 (4,76)	0,81 [0,61;1,08] 0,155
Asien-Pazifik	12 / 232 (5,17)	23 / 238 (9,66)	0,50 [0,25;1,01] 0,051
Der Interaktions-p-Wert und das HR mit 95%-KI in den Subgruppen wurden aus einem Cox Regressionsmodell mit festen Faktoren für Behandlung, Subgruppe und Interaktion Behandlung x Subgruppe geschätzt. Der p-Wert des Behandlungseffektes in der Subgruppe wurde aus separaten Cox Regressionsmodellen mit festen Effekt für Behandlung geschätzt.			
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; SoC: Standardtherapie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika			

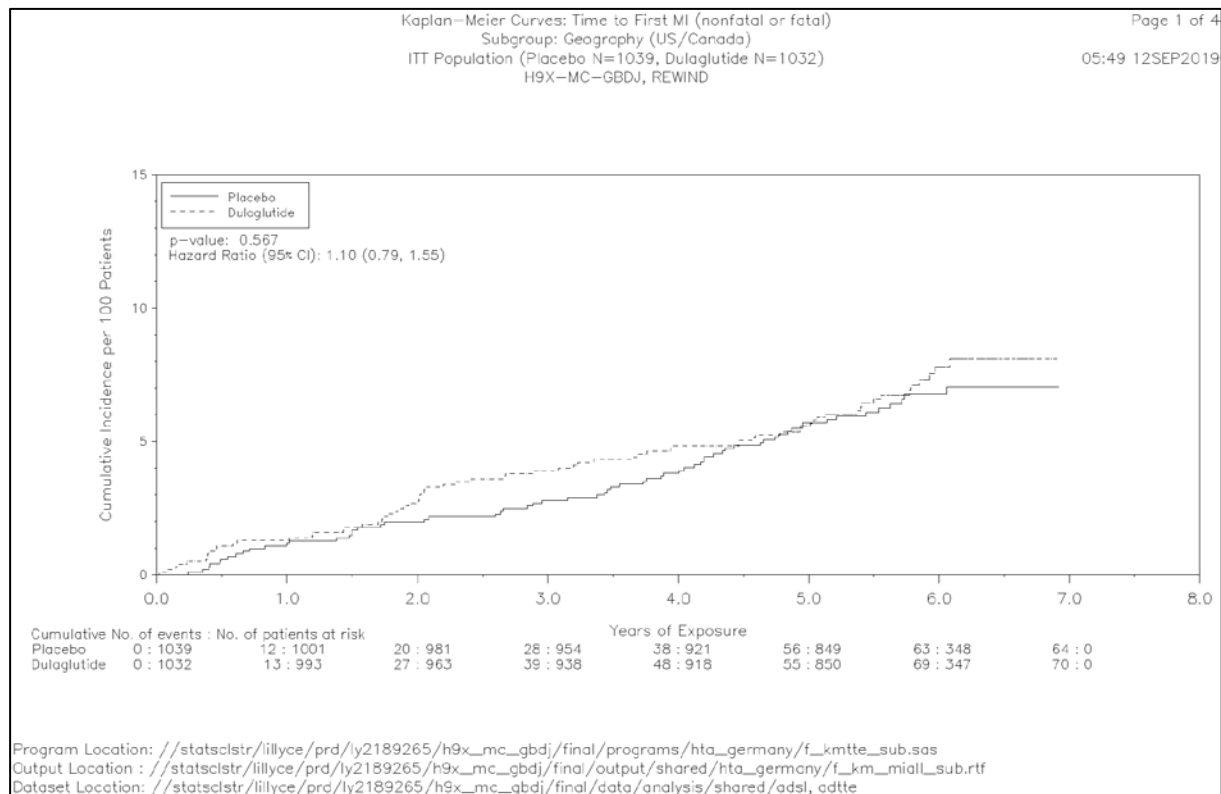


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region - USA/Kanada“ des Endpunktes „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“
 USA: Vereinigte Staaten von Amerika

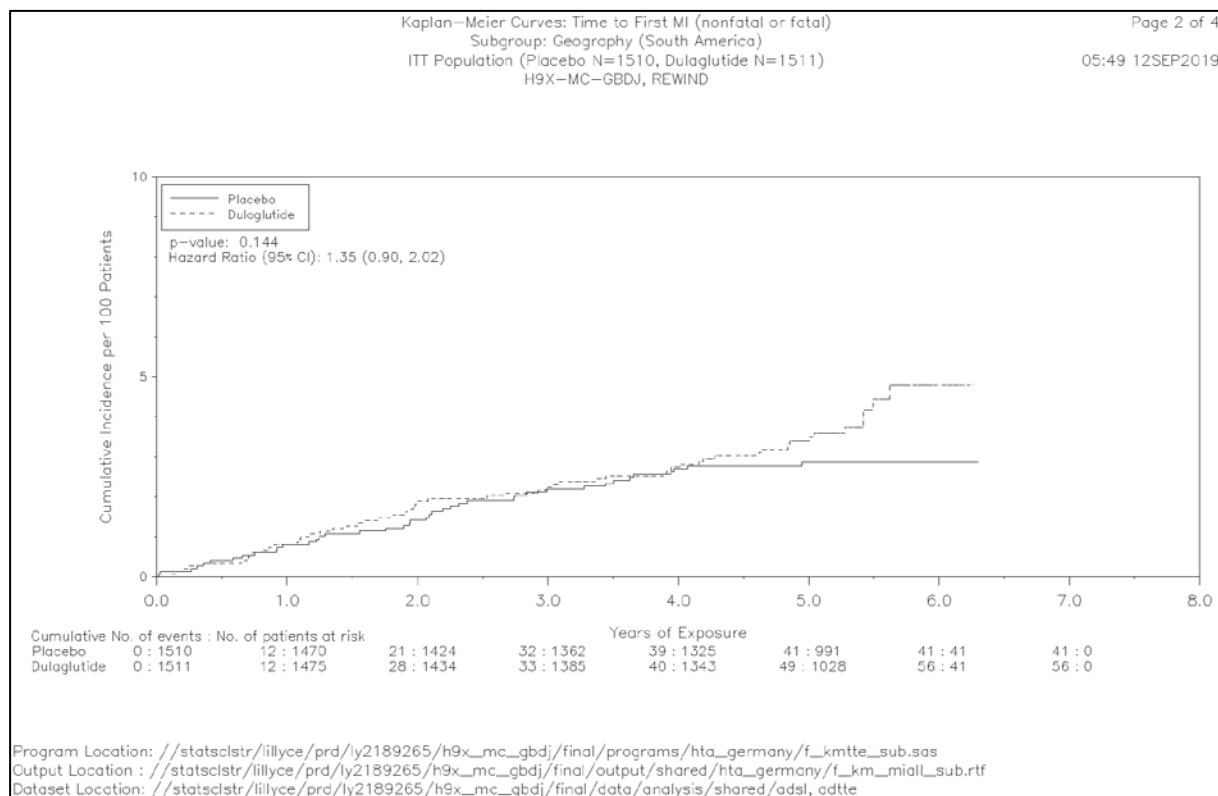


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region - Südamerika“ des Endpunktes „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“

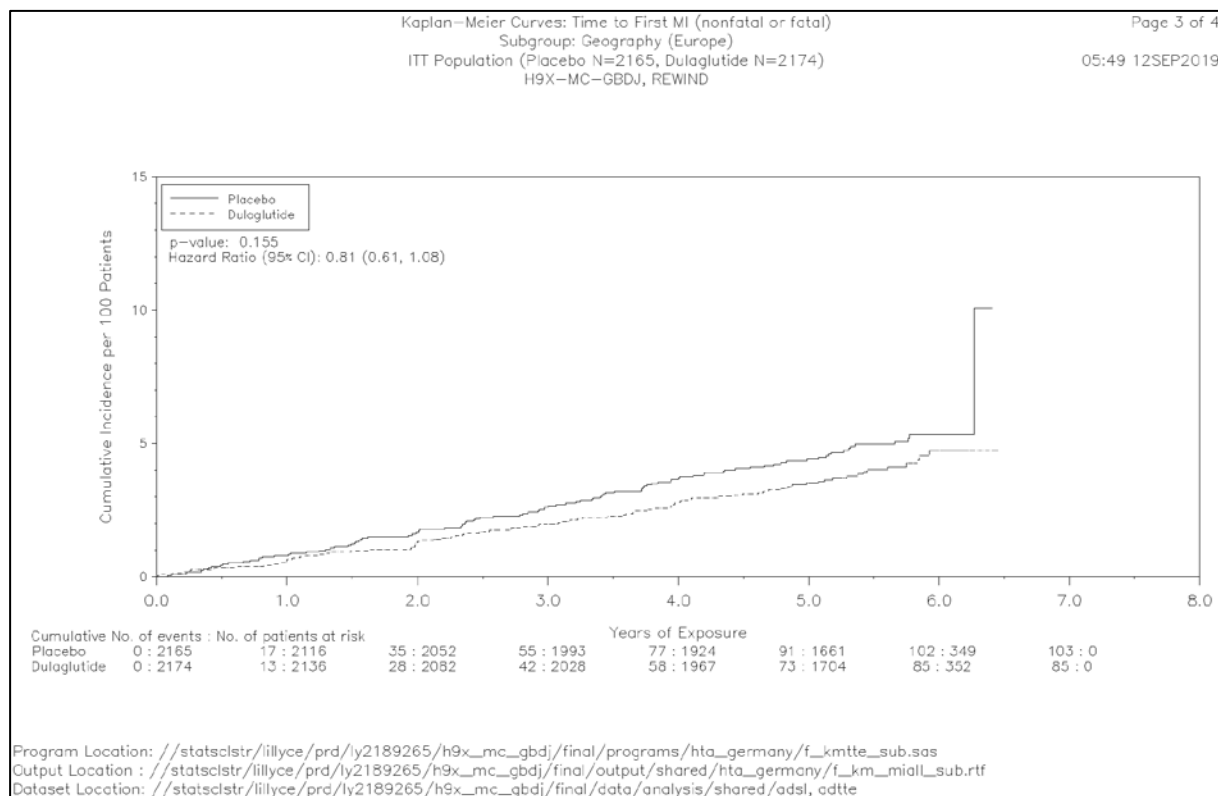


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region - Europa/Südafrika“ des Endpunktes „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“

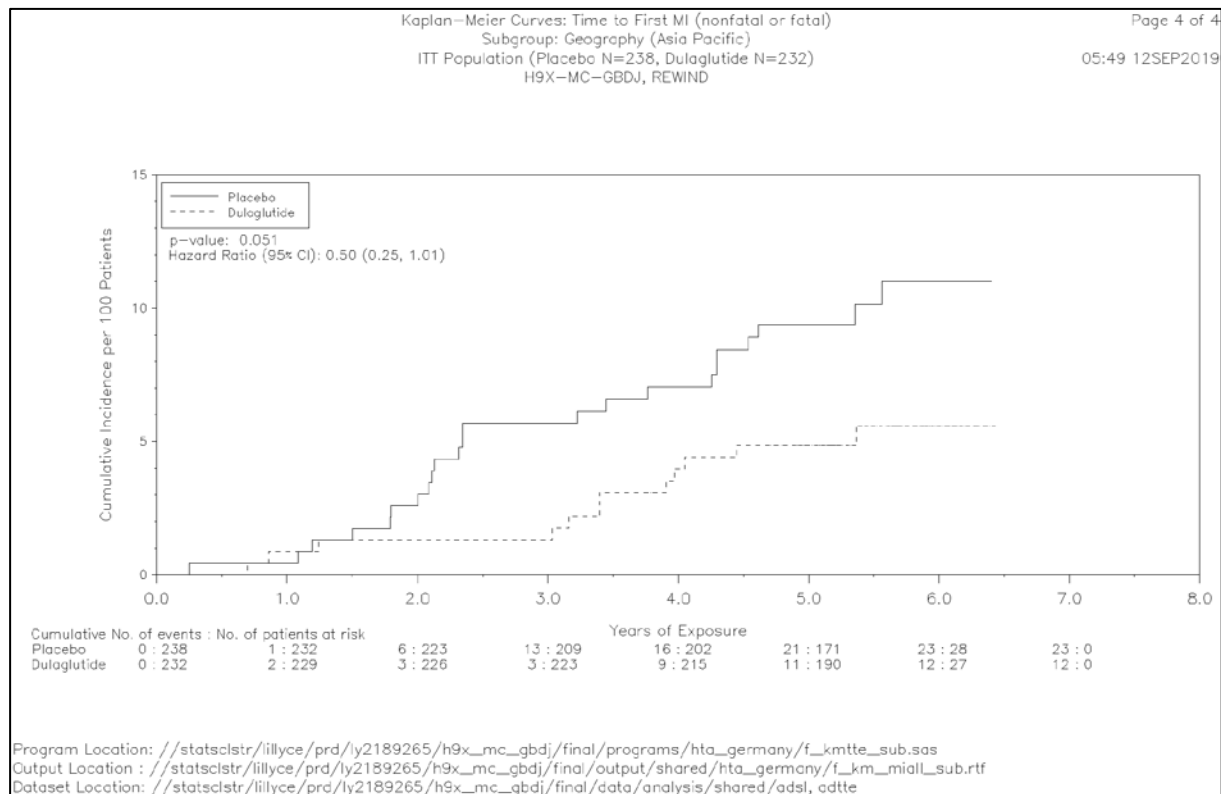


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region – Asien-Pazifik“ des Endpunktes „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Region“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,046 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung der Effektschätzer der Subgruppen „Europa / Südafrika“ und „Asien-Pazifik“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung der Effektschätzer der Subgruppen „Südamerika“ und „USA / Kanada“ war nicht konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Das für die Beurteilung der Übertragbarkeit eines Ergebnisses auf den deutschen Versorgungskontext herangezogene Subgruppenmerkmal „OECD-Land“ wird basierend auf [41] und [42] als geeigneter angesehen gegenüber dem in der REWIND-Studie prädefinierten Merkmal „Region“. Für das Subgruppenmerkmal „OECD-Land“ zeigte sich allerdings keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“ ($p=0,602$). Für das Subgruppenmerkmal „Region“ wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.3 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4)“ aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4)“

Endpunkt: Kombiniertes kardiovaskuläres Ereignis (MACE-4)			
Subgruppenanalyse: Region			
	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Interaktions-p-Wert: 0,012			
USA/ Kanada	148 / 1.032 (14,34)	131 / 1.039 (12,61)	1,15 [0,91;1,45] 0,249
Südamerika	212 / 1.511 (14,03)	208 / 1.510 (13,77)	1,00 [0,83;1,22] 0,960
Europa/ Südafrika	280 / 2.174 (12,88)	336 / 2.165 (15,52)	0,81 [0,69;0,95] 0,011
Asien-Pazifik	26 / 232 (11,21)	45 / 238 (18,91)	0,55 [0,34;0,89] 0,015
Der Interaktions-p-Wert und das HR mit 95%-KI in den Subgruppen wurden aus einem Cox Regressionsmodell mit festen Faktoren für Behandlung, Subgruppe und Interaktion Behandlung x Subgruppe geschätzt. Der p-Wert des Behandlungseffektes in der Subgruppe wurde aus separaten Cox Regressionsmodellen mit festen Effekt für Behandlung geschätzt.			
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; SoC: Standardtherapie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika			

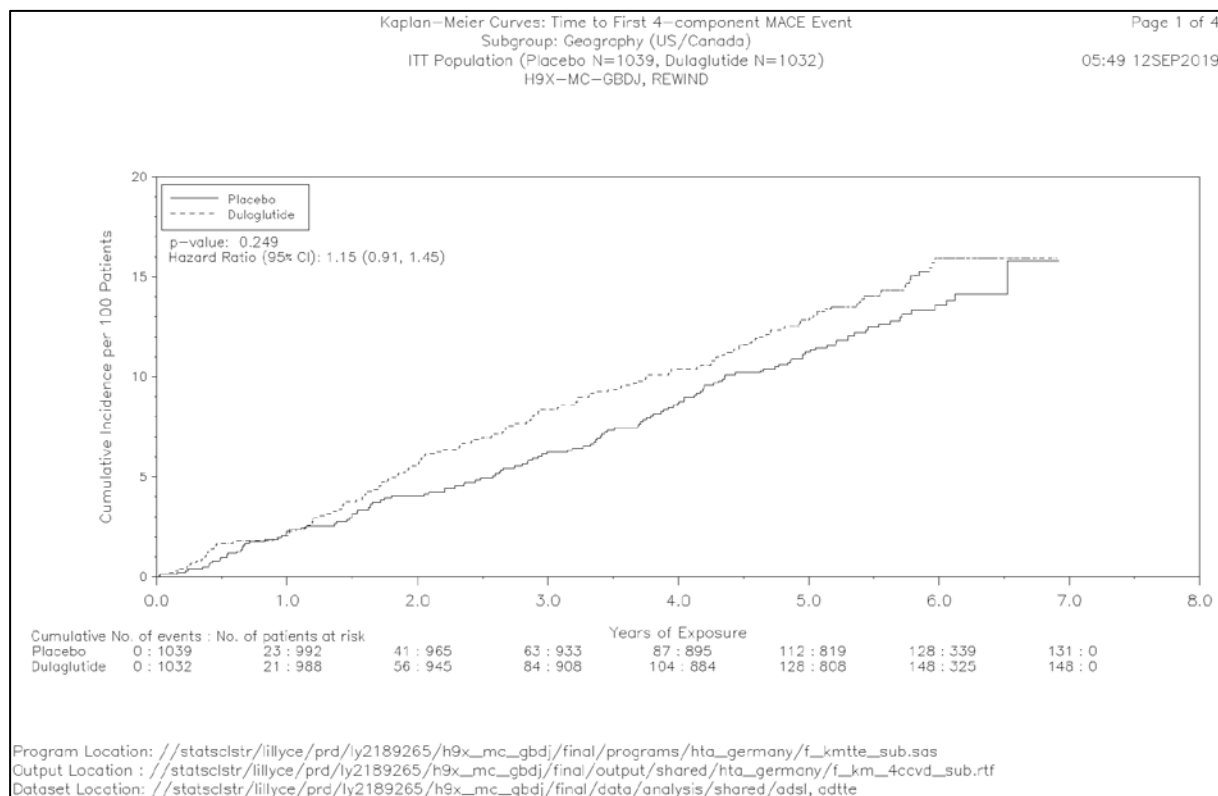


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region – USA/Kanada“ des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4)“
 MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

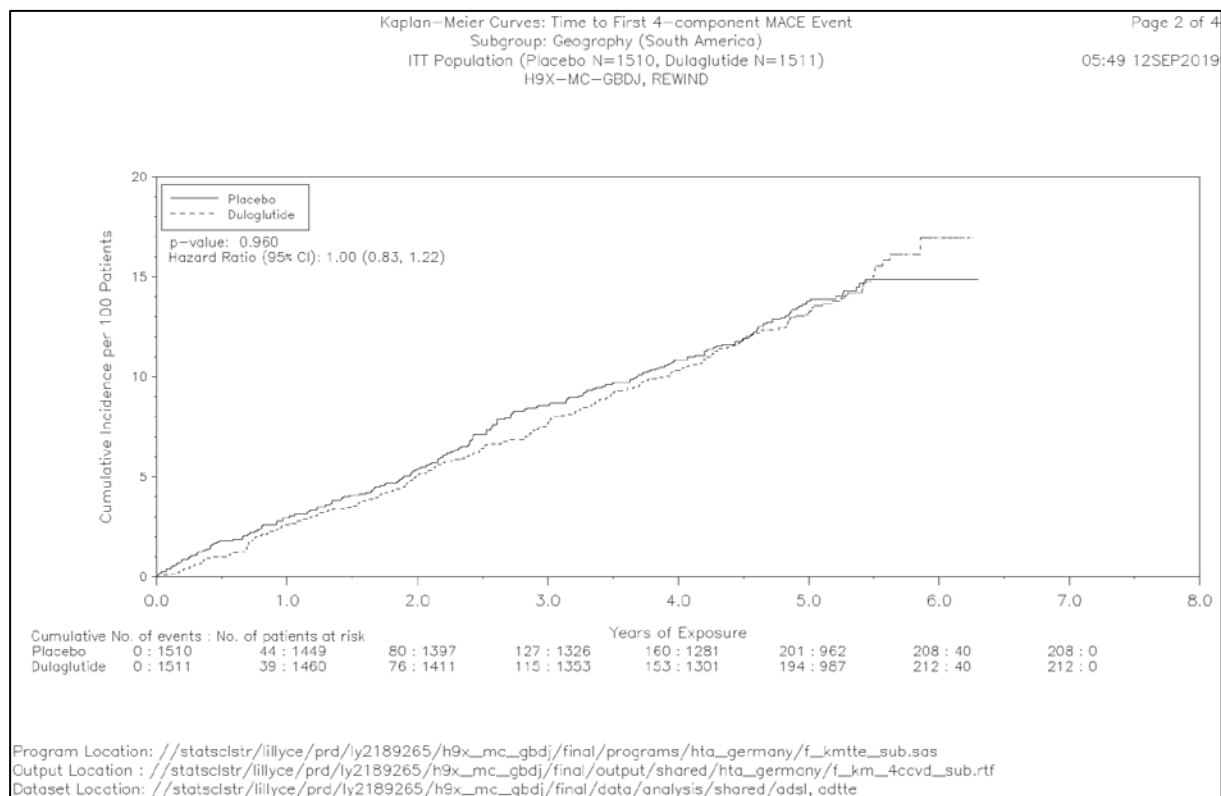


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region – Südamerika“ des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4)“
MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis

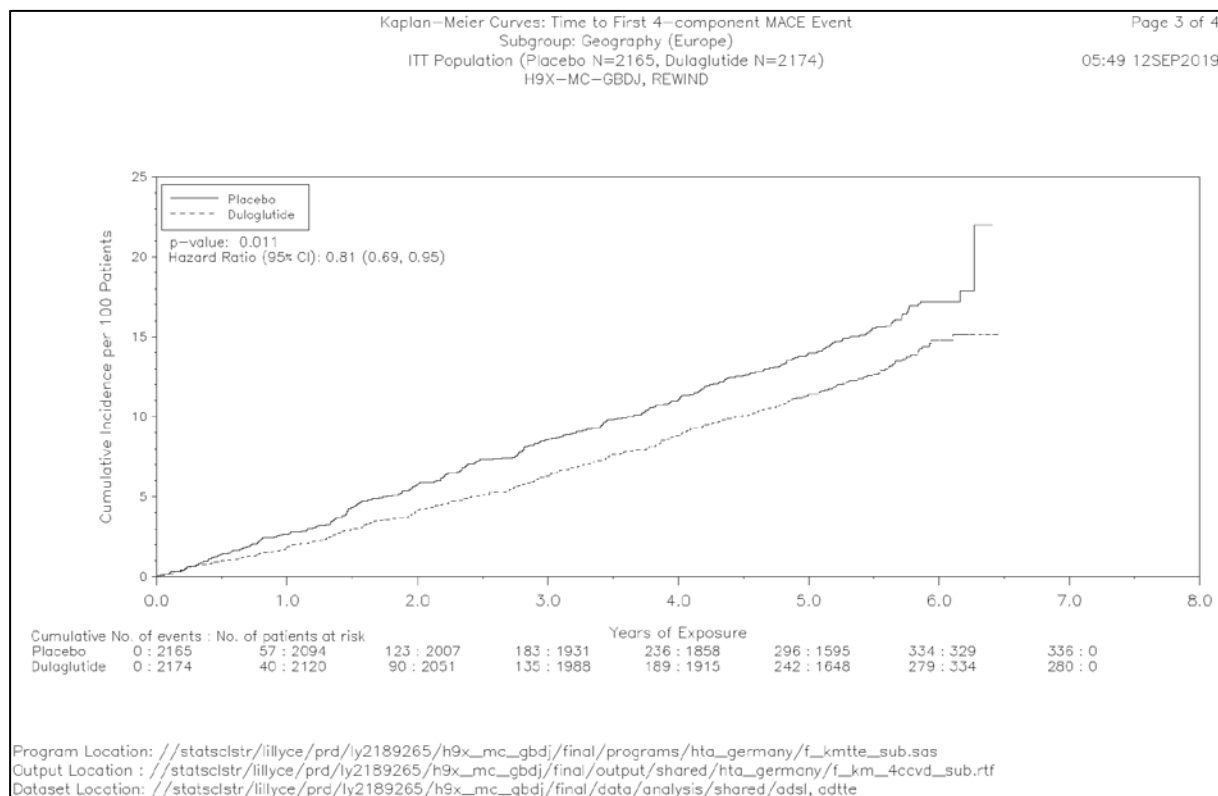


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region – Europa/Südafrika“ des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4)“
 MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis

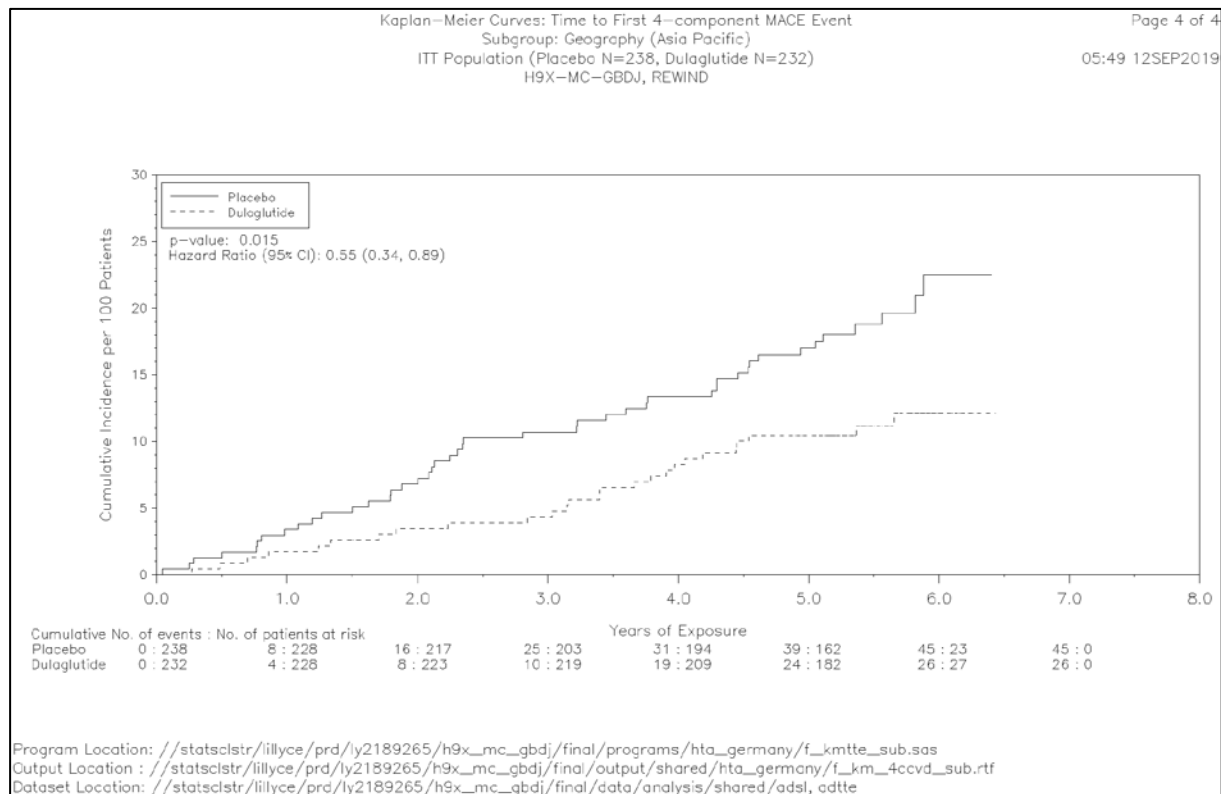


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Region – Asien-Pazifik“ des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4)“
MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4)“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Region“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,012 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung der Effektschätzer der Subgruppen „Europa / Südafrika“ und „Asien-Pazifik“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung der Effektschätzer der Subgruppen „USA / Kanada“ und „Südamerika“ waren nicht konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, allerdings war der Behandlungsunterschied jeweils nicht statistisch signifikant. Das für die Beurteilung der Übertragbarkeit eines Ergebnisses auf den deutschen Versorgungskontext herangezogene Subgruppenmerkmal „OECD-Land“ wird basierend auf [41] und [42] als geeigneter angesehen gegenüber dem in der REWIND-Studie prädefinierten Merkmal „Region“. Für das Subgruppenmerkmal „OECD-Land“ zeigte sich allerdings keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4)“ ($p=0,771$). Für das Subgruppenmerkmal „Region“ wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.4 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris“ aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris“

Endpunkt: Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris			
Subgruppenanalyse: eGFR-Wert			
	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Interaktions-p-Wert: 0,047			
≤60 mL/min/1,73 m ²	16 / 1.081 (1,48)	25 / 1.119 (2,23)	0,66 [0,35;1,23] 0,186
>60 mL/min/1,73 m ²	72 / 3.772 (1,91)	52 / 3.741 (1,39)	1,37 [0,96;1,95] 0,087
Der Interaktions-p-Wert und das HR mit 95%-KI in den Subgruppen wurden aus einem Cox Regressionsmodell mit festen Faktoren für Behandlung, Subgruppe und Interaktion Behandlung x Subgruppe geschätzt. Der p-Wert des Behandlungseffektes in der Subgruppe wurde aus separaten Cox Regressionsmodellen mit festen Effekt für Behandlung geschätzt. eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; mL/min/1,73 m²: Milliliter/Minute/1,73 m²; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; SoC: Standardtherapie			

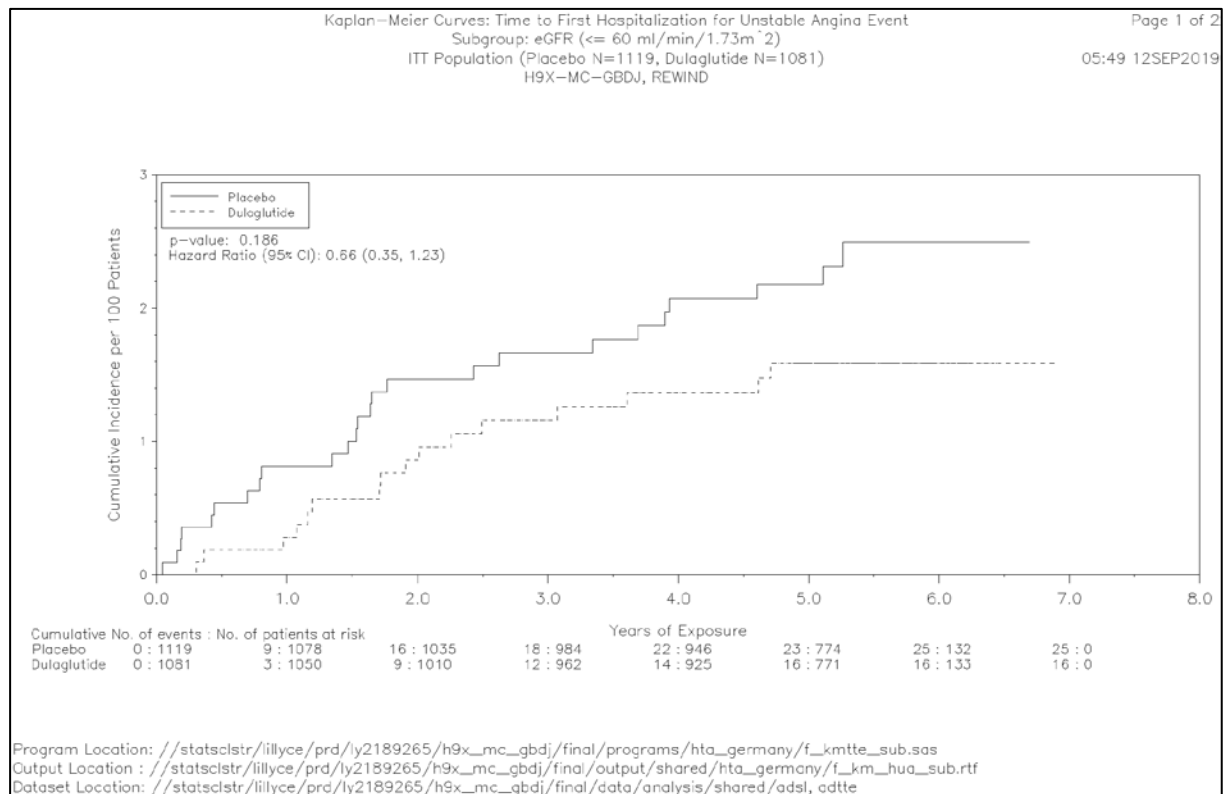


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „eGFR - ≤ 60 mL/min/1,73 m²“ des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris“

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; m²: Quadratmeter;
 ml/min/1,73 m²: Milliliter/Minute/1,73 m²

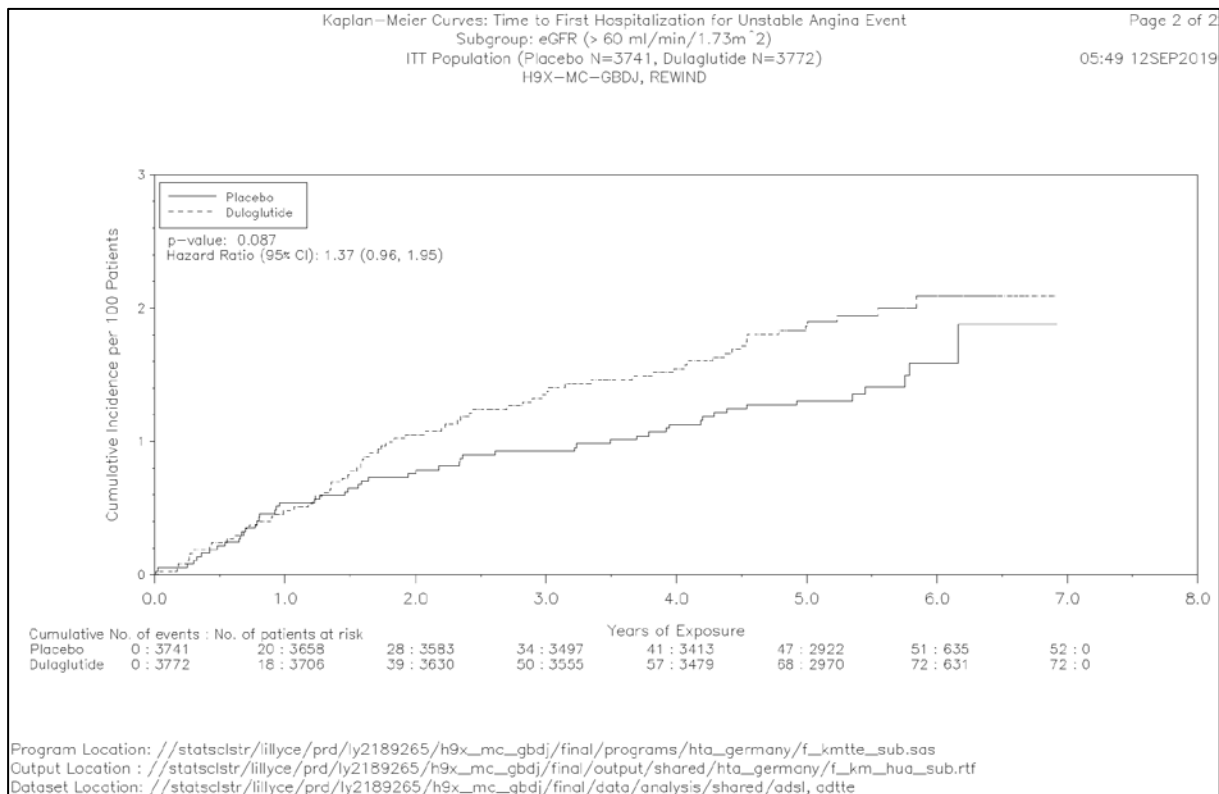


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „eGFR - >60 mL/min/1,73 m²“ des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris“

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; m²: Quadratmeter;
 ml/min/1,73 m²: Milliliter/Minute/1,73 m²

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris“ ergab sich bezüglich des Merkmals „eGFR-Wert“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,047 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „>60 mL/min/1,73 m²“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „≤60 mL/min/1,73 m²“ war nicht konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.5 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g)“ aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g)“

Endpunkt: Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g)			
Subgruppenanalyse: eGFR-Wert			
	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Interaktions-p-Wert: 0,018			
≤60 mL/min/1,73 m ²	259 / 1.081 (23,96)	279 / 1.119 (24,93)	0,94 [0,79;1,11] 0,434
>60 mL/min/1,73 m ²	416 / 3.772 (11,03)	552 / 3.741 (14,76)	0,73 [0,64;0,82] <0,001
Der Interaktions-p-Wert und das HR mit 95%-KI in den Subgruppen wurden aus einem Cox Regressionsmodell mit festen Faktoren für Behandlung, Subgruppe und Interaktion Behandlung x Subgruppe geschätzt. Der p-Wert des Behandlungseffektes in der Subgruppe wurde aus separaten Cox Regressionsmodellen mit festen Effekt für Behandlung geschätzt. eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; mg/g: Milligramm/Gramm; mL/min/1,73 m²: Milliliter/Minute/1,73 m²; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; SoC: Standardtherapie; UACR: Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio			

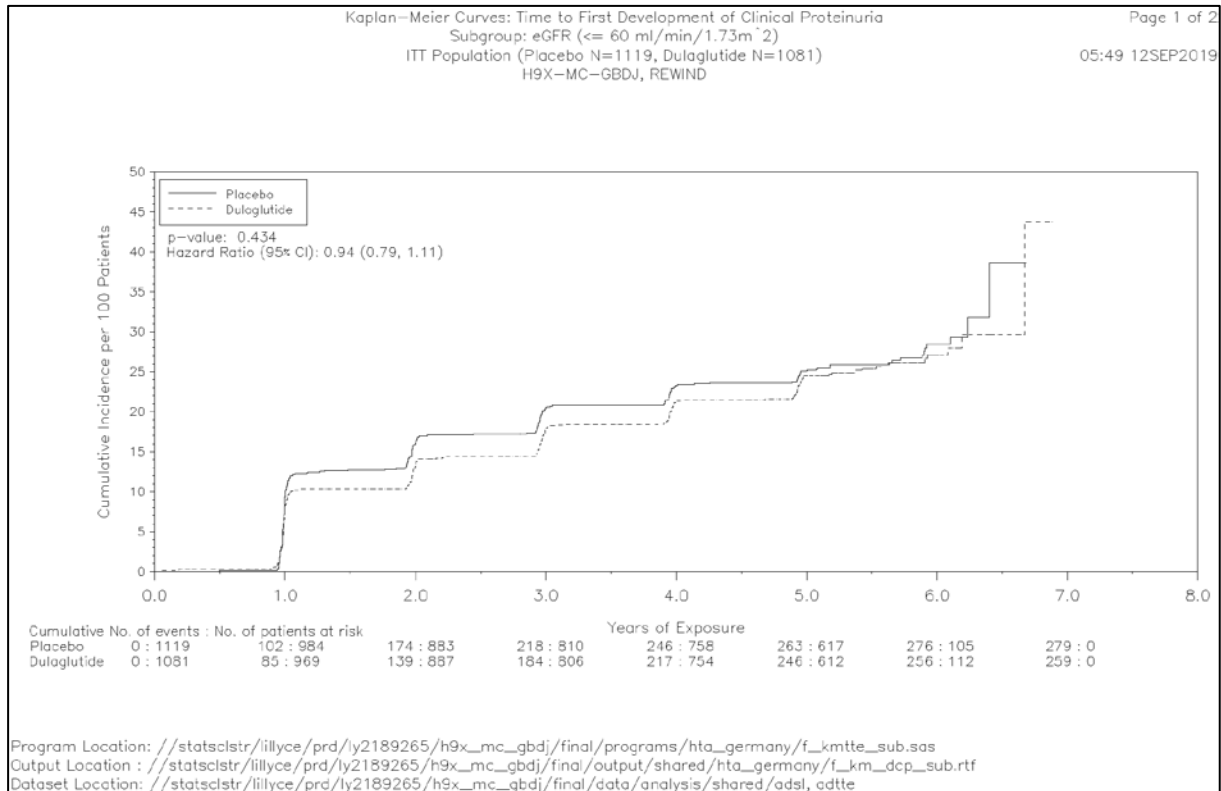


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „eGFR - ≤ 60 mL/min/1,73 m²“ des Endpunktes „Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g)“

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; m²: Quadratmeter; mg/g: Milligramm/Gramm;
 mL/min/1,73 m²: Milliliter/Minute/1,73 m²; UACR: Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio

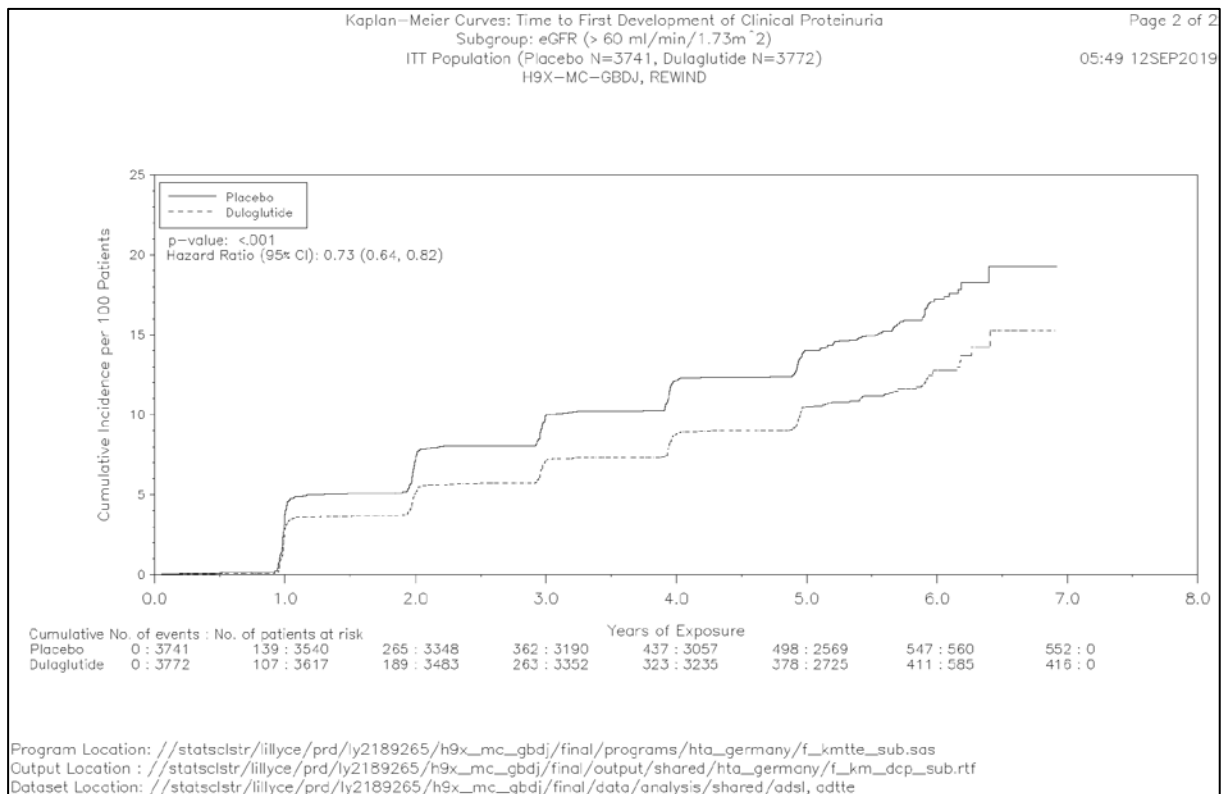


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „eGFR - >60 mL/min/1,73 m²“ des Endpunktes „Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g)“

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; m²: Quadratmeter; mg/g: Milligramm/Gramm;
 mL/min/1,73 m²: Milliliter/Minute/1,73 m²; UACR: Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g)“ ergab sich bezüglich des Merkmals „eGFR-Wert“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,018 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung der Effektschätzer der Subgruppen „>60 mL/min/1,73 m²“ und „≤60 mL/min/1,73 m²“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.6 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „HbA_{1c}-Wert“ aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „HbA_{1c}-Wert“ (Subgruppenmerkmal: Geschlecht)

Endpunkt: HbA_{1c}-Wert (%)					
Subgruppenanalyse: Geschlecht					
Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	MW (SD)	MW der Veränderung^a (SE)	MWD der Veränderung [95%-KI]^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Interaktions p-Wert zum Zeitpunkt 60 Monate: 0,002^b					
Zeitpunkt: Monat 60 / Visite 15					
Weiblich	Dulaglutid (+ SoC)	1.818	6,99 (1,33)	-0,31 (0,03)	-0,61 [-0,69;-0,53] <0,001
	Placebo (+ SoC)	1.743	7,60 (1,46)	0,29 (0,03)	-0,49 [-0,56;-0,43]
Männlich	Dulaglutid (+ SoC)	2.059	7,01 (1,48)	-0,28 (0,03)	-0,43 [-0,50;-0,35] <0,001
	Placebo (+ SoC)	1.992	7,48 (1,32)	0,15 (0,03)	-0,35 [-0,41;-0,29]

a: Geschätzt aus separaten mixed-effects models for repeated measures pro Subgruppe
b: Interaktions-p-Wert geschätzt aus einem gemeinsamen mixed-effects model for repeated measures
HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Beobachtungen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie

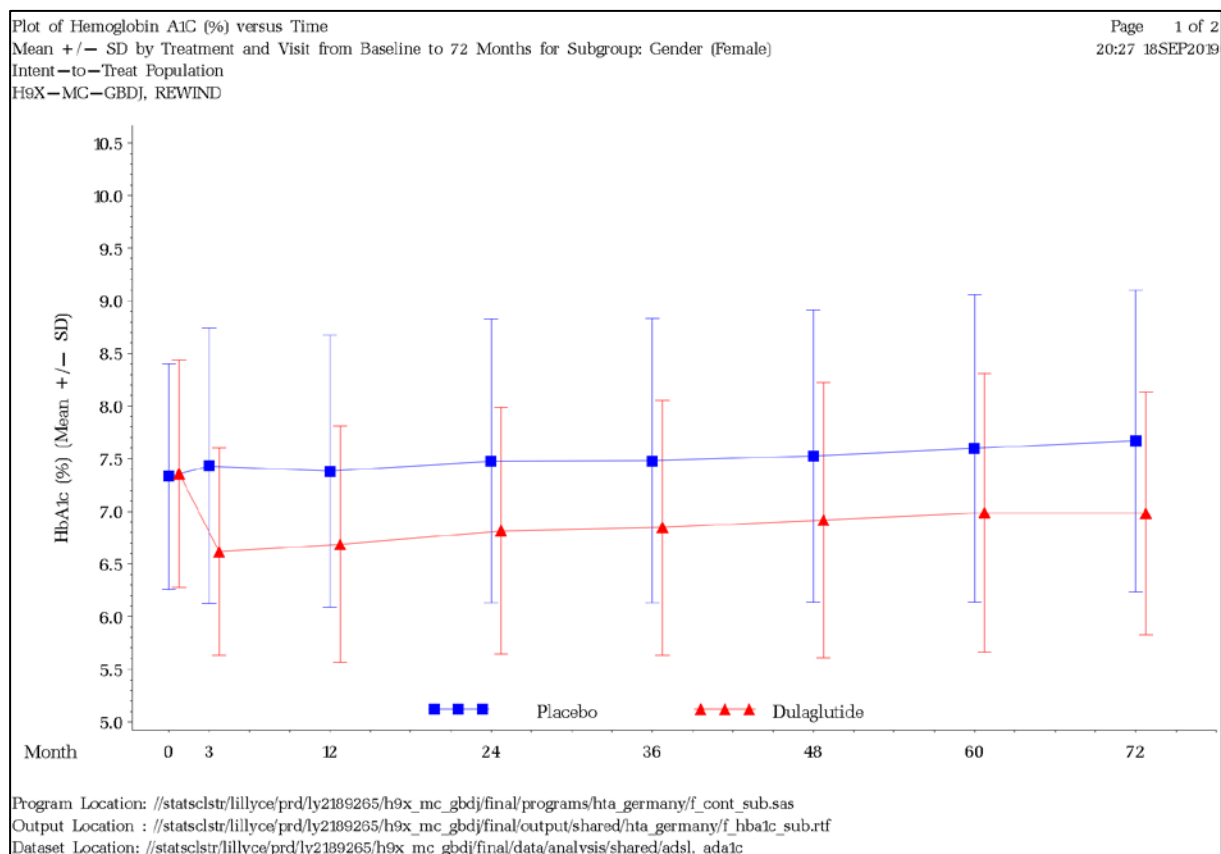


Abbildung 4-58: Zeitverlauf für das Subgruppenmerkmal „Weiblich“ des Endpunktes „HbA_{1c}-Wert“
 HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin

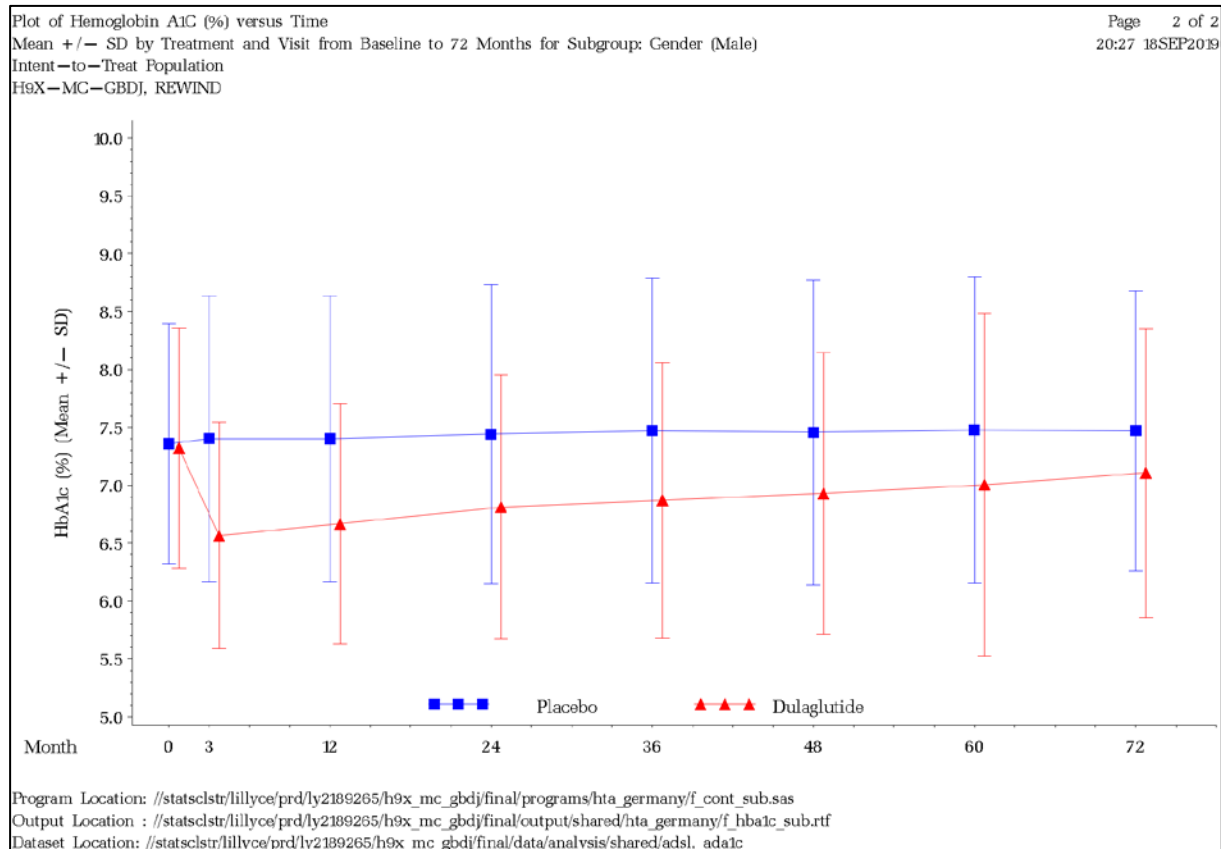


Abbildung 4-59: Zeitverlauf für das Subgruppenmerkmal „Männlich“ des Endpunktes „HbA_{1c}-Wert“

HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „HbA_{1c}-Wert“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Geschlecht“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,002 eine potentielle Effektmodifikation für den Zeitpunkt 60 Monate.

Die Richtung der Effektschätzer der Subgruppen „Weiblich“ und „Männlich“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten (60 Monate). Zudem existiert keine medizinische Rationale, weshalb sich die Blutzuckersenkung zwischen den Geschlechtern unterscheiden sollte. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „HbA_{1c}-Wert“ (Subgruppenmerkmal: OECD-Land)

Endpunkt: HbA_{1c}-Wert (%)					
Subgruppenanalyse: OECD-Land					
Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	MW (SD)	MW der Veränderung^a (SE)	MWD der Veränderung [95%-KI]^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Interaktions p-Wert zum Zeitpunkt 60 Monate: 0,022^b					
Zeitpunkt: Monat 60 / Visite 15					
OECD-Land	Dulaglutid (+ SoC)	2155	6,89 (1,37)	-0,35 (0,03)	-0,46 [-0,54;-0,39] <0,001
	Placebo (+ SoC)	2045	7,38 (1,25)	0,11 (0,03)	-0,37 [-0,43;-0,31]
Nicht-OECD-Land	Dulaglutid (+ SoC)	1722	7,13 (1,45)	-0,22 (0,03)	-0,58 [-0,66;-0,50] <0,001
	Placebo (+ SoC)	1690	7,73 (1,52)	0,36 (0,03)	-0,47 [-0,54;-0,41]
a: Geschätzt aus separaten mixed-effects models for repeated measures pro Subgruppe b: Interaktions-p-Wert geschätzt aus einem gemeinsamen mixed-effects model for repeated measures HbA _{1c} : Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Beobachtungen; OECD: Organisation for Economic Co-Operation and Development; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie					

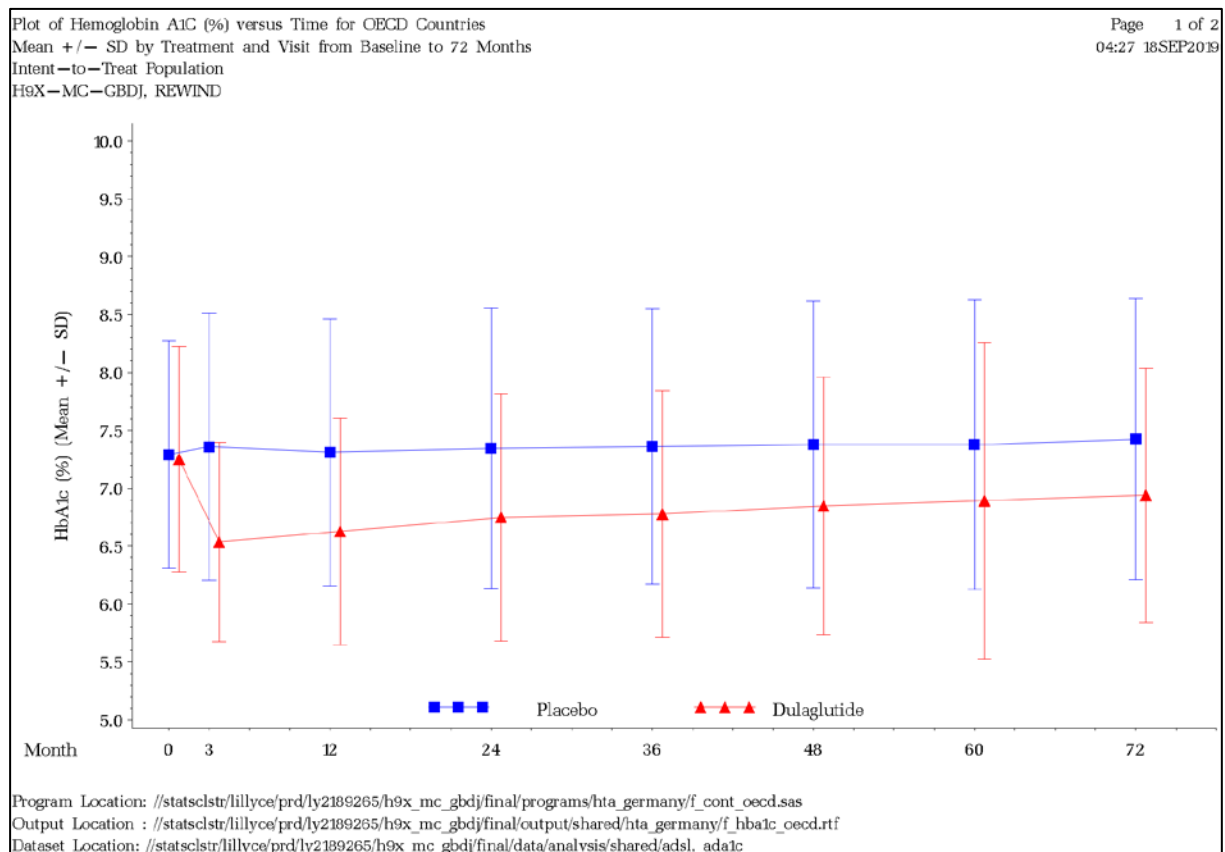


Abbildung 4-60: Zeitverlauf für das Subgruppenmerkmal „OECD-Land“ des Endpunktes „HbA_{1c}-Wert“

HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; OECD: Organisation for Economic Co-Operation and Development

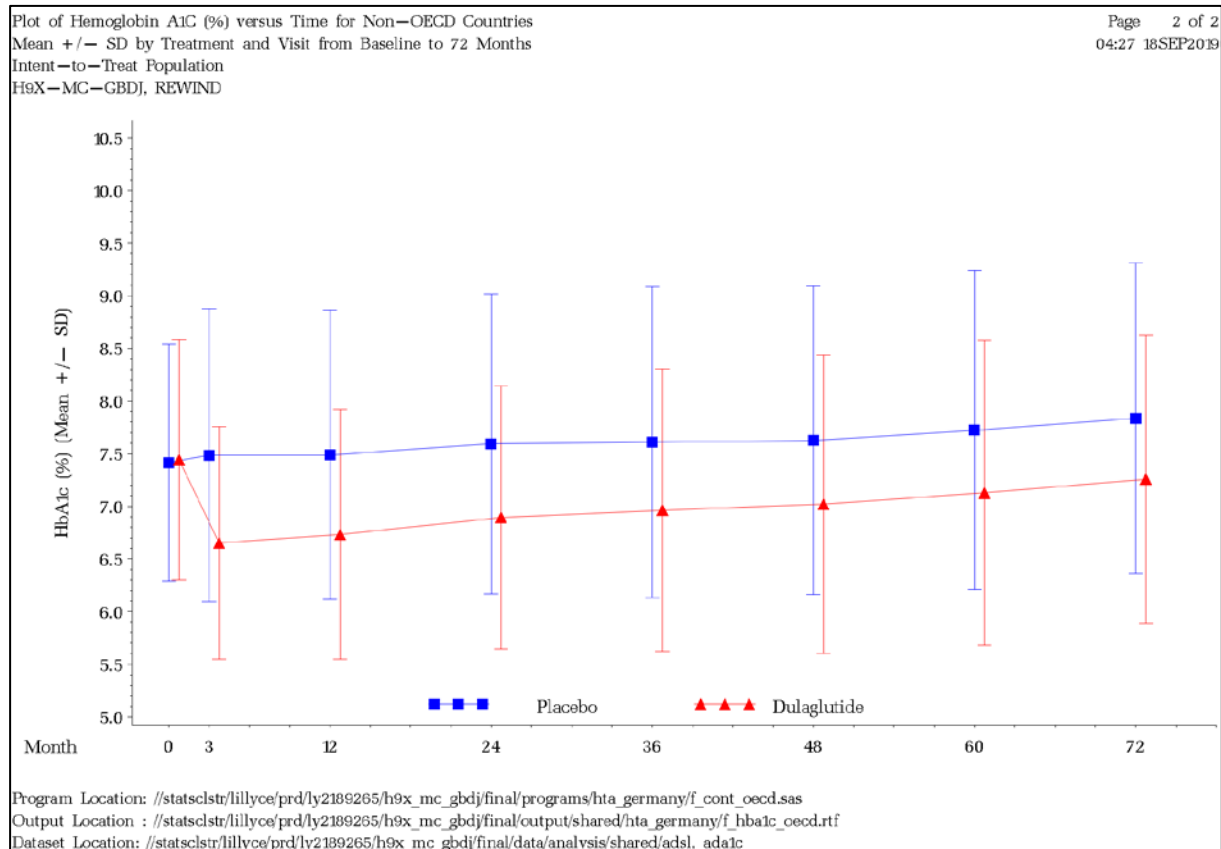


Abbildung 4-61: Zeitverlauf für das Subgruppenmerkmal „Nicht-OECD-Land“ des Endpunktes „HbA_{1c}-Wert“

HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; OECD: Organisation for Economic Co-Operation and Development

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „HbA_{1c}-Wert“ ergab sich bezüglich des Merkmals „OECD-Land“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,022 eine potentielle Effektmodifikation für den Zeitpunkt 60 Monate.

Die Richtung der Effektschätzer der Subgruppen „OECD-Land“ und „Nicht-OECD-Land“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten (60 Monate). Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.7 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Frakturen“ aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Frakturen“

Endpunkt: Frakturen			
Subgruppenanalyse: Alter			
	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Interaktions-p-Wert: 0,002			
< Median (66 Jahre)	139 / 2.476 (5,61)	100 / 2.473 (4,04)	1,39 [1,08;1,80] 0,012
≥ Median (66 Jahre)	138 / 2.473 (5,58)	169 / 2.479 (6,82)	0,80 [0,64;1,00] 0,055
Der Interaktions-p-Wert und das HR mit 95%-KI in den Subgruppen wurden aus einem Cox Regressionsmodell mit festen Faktoren für Behandlung, Subgruppe und Interaktion Behandlung x Subgruppe geschätzt. Der p-Wert des Behandlungseffektes in der Subgruppe wurde aus separaten Cox Regressionsmodellen mit festen Effekt für Behandlung geschätzt.			
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; SoC: Standardtherapie			

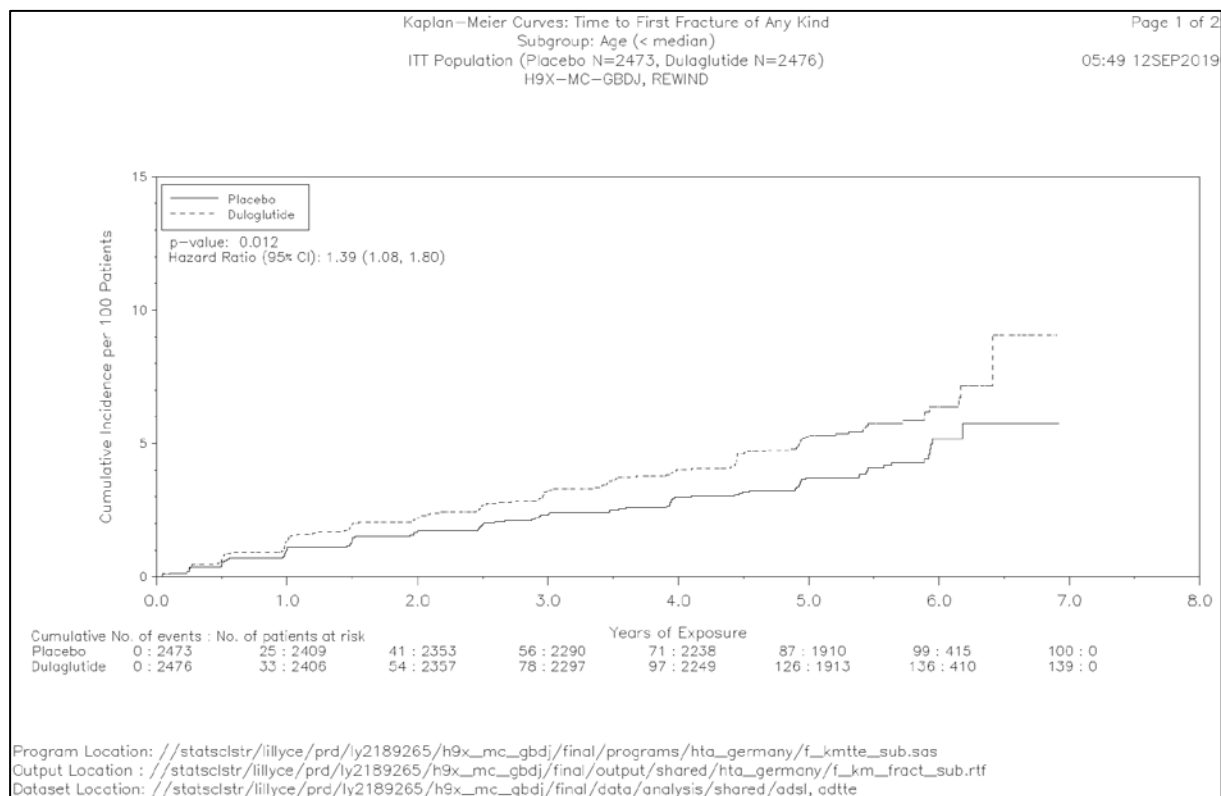


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Alter – < Median (66 Jahre)“ des Endpunktes „Frakturen“

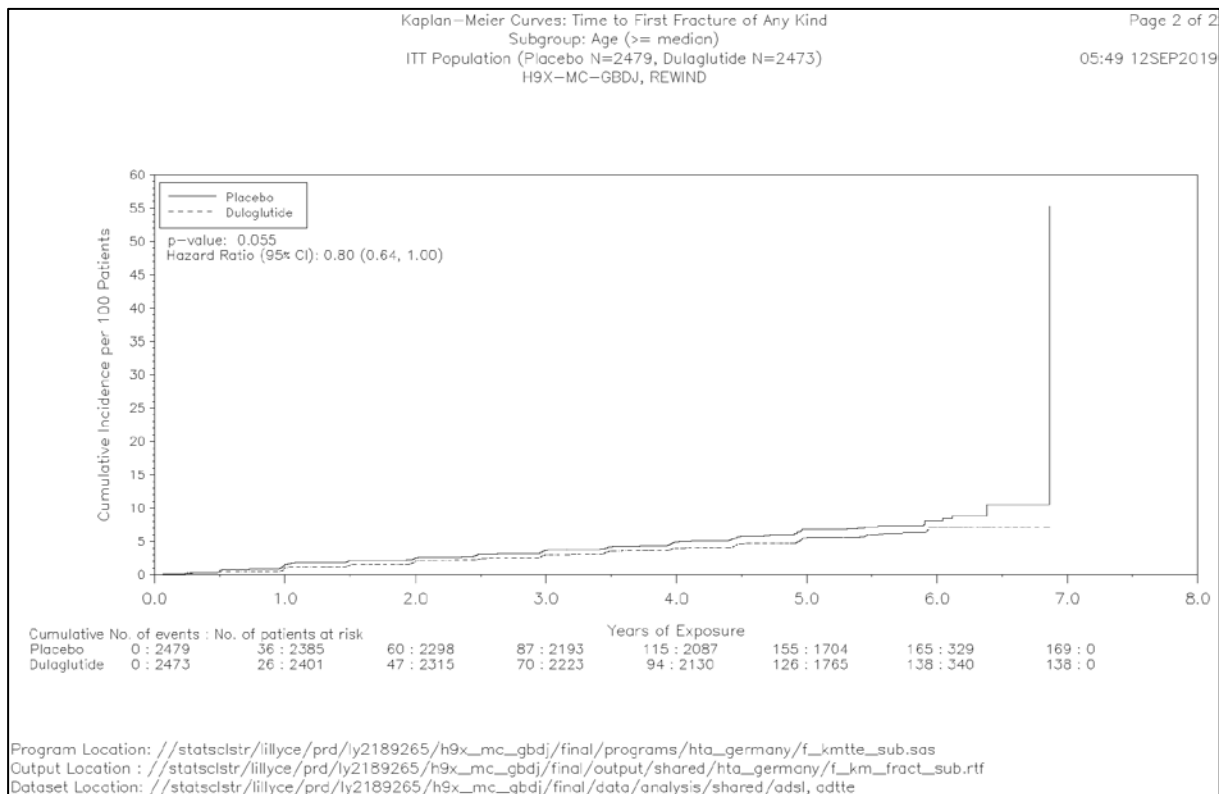


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für das Subgruppenmerkmal „Alter – $\geq$ Median (66 Jahre)“ des Endpunktes „Frakturen“

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Frakturen“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Alter“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,002 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „< Median (66 Jahre)“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „ $\geq$ Median (66 Jahre)“ war nicht konsistent zu demjenigen aller Patienten, allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.8 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Kognitive Funktion mittels MoCA“ aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Kognitive Funktion mittels MoCA - Total MoCA Score“

Endpunkt: Kognitive Funktion mittels MoCA - Total MoCA Score					
Subgruppenanalyse: Vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis					
Subgruppe	Behandlungsgruppe	N	MW (SD)	MW der Veränderung^a (SE)	MWD der Veränderung [95%-KI]^a p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Interaktions p-Wert zum Zeitpunkt 60 Monate: 0,040^b					
Zeitpunkt: Monat 60 / Visite 15					
Ja	Dulaglutid (+ SoC)	1.128	24,53 (4,47)	-0,55 (0,11)	-0,16 [-0,45;0,14]
	Placebo (+ SoC)	1.099	24,69 (4,36)	-0,40 (0,11)	0,310 -0,04 [-0,13;0,04]
Nein	Dulaglutid (+ SoC)	2.455	24,63 (4,38)	-0,19 (0,07)	0,21 [0,00;0,41]
	Placebo (+ SoC)	2.340	24,60 (4,49)	-0,40 (0,07)	0,046 0,06 [0,00;0,11]

a: Geschätzt aus separaten mixed-effects models for repeated measures pro Subgruppe
b: Interaktions-p-Wert geschätzt aus einem gemeinsamen mixed-effects model for repeated measures
KI: Konfidenzintervall; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz;
N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie

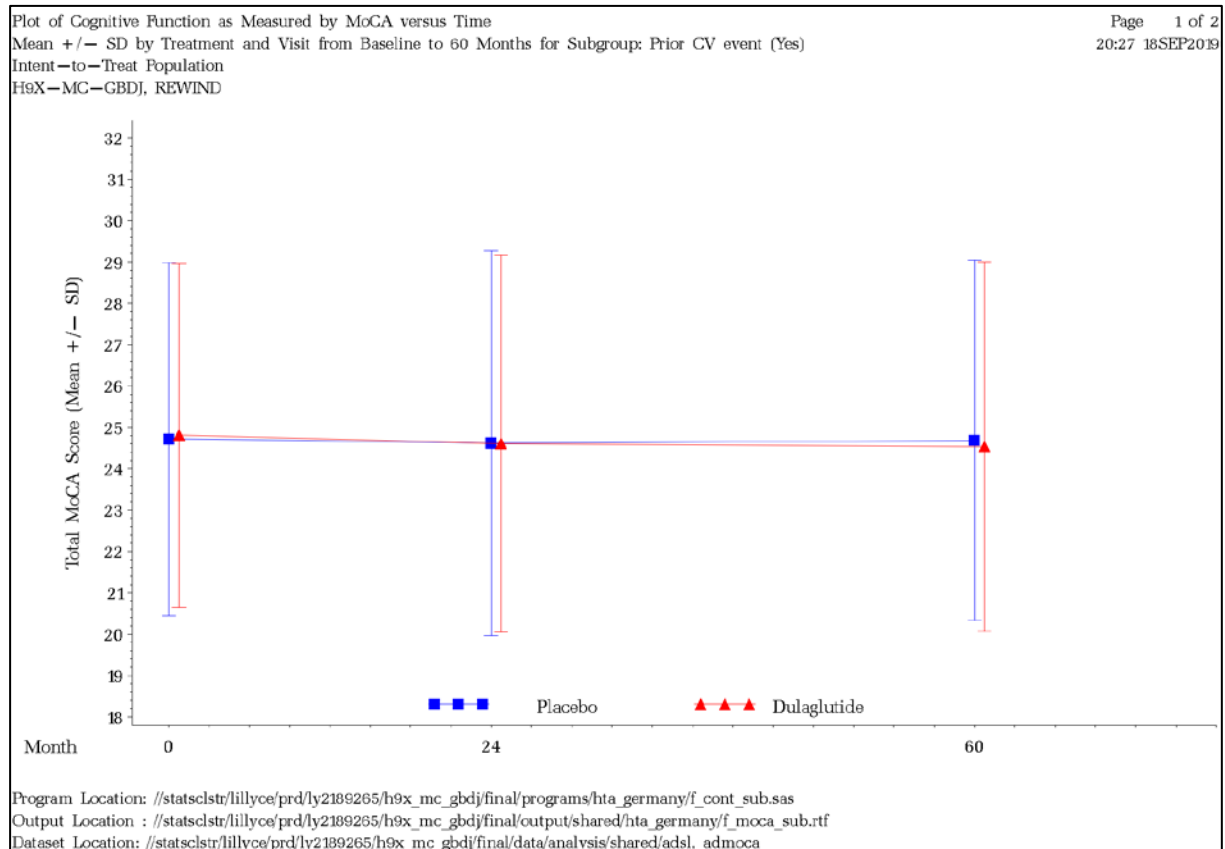


Abbildung 4-64: Zeitverlauf für das Subgruppenmerkmal „Vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis - Ja“ des Endpunktes „Kognitive Funktion mittels MoCA - Total MoCA Score“

MoCA: Montreal Cognitive Assessment

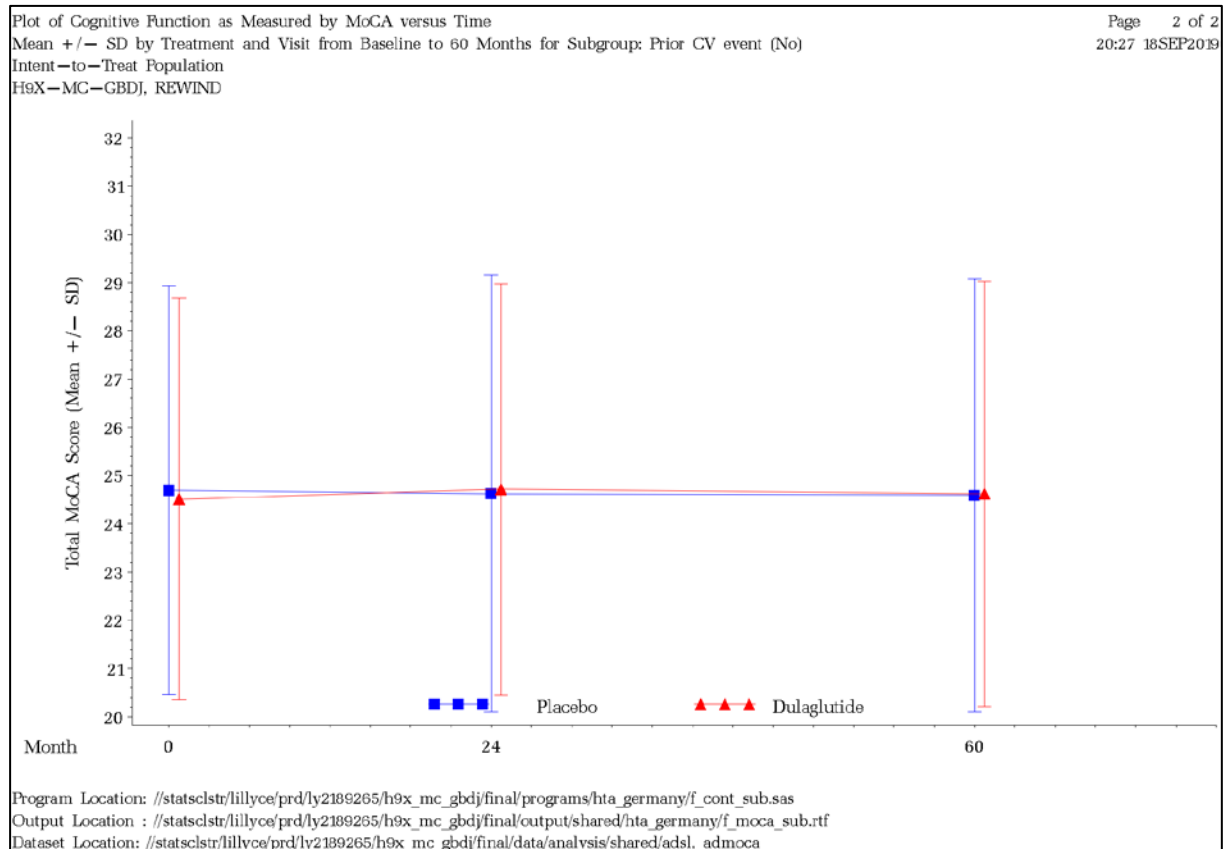


Abbildung 4-65: Zeitverlauf für das Subgruppenmerkmal „Vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis - Nein“ des Endpunktes „Kognitive Funktion mittels MoCA - Total MoCA Score“
 MoCA: Montreal Cognitive Assessment

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Kognitive Funktion mittels MoCA - Total MoCA Score“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,040 eine potentielle Effektmodifikation für den Zeitpunkt 60 Monate.

Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „Nein“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „Ja“ war nicht konsistent zu demjenigen aller Patienten, allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.9 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – Body-Mass-Index“

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
Subgruppenanalyse: Body-Mass-Index					
	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Interaktions-p-Wert: 0,016^e					
< Median (32 kg/m ²)	248 / 2.476 (10,02)	144 / 2.473 (5,82)	1,72 [1,41;2,10] <0,001 ^b	1,80 [1,45;2,23] <0,001 ^b	0,04 [0,03;0,06] <0,001 ^d
≥ Median (32 kg/m ²)	186 / 2.472 (7,52)	154 / 2.479 (6,21)	1,21 [0,99;1,49] 0,068 ^b	1,23 [0,98;1,53] 0,068 ^b	0,01 [-0,00;0,03] 0,077 ^d
b: Chi-Quadrat Test					
d: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; kg/m ² : Kilogramm/Quadratmeter; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SoC: Standardtherapie					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Body-Mass-Index“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,016 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung der Effektschätzer der Subgruppen „< Median (32 kg/m²)“ und „≥ Median (32 kg/m²)“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.10 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut)“ aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut)“

Endpunkt: Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut)					
Subgruppenanalyse: Region					
	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Interaktions-p-Wert: 0,003^e					
USA/ Kanada	146 / 1.032 (14,15)	185 / 1.039 (17,81)	0,79 [0,65;0,97] 0,023 ^b	0,76 [0,60;0,96] 0,023 ^b	-0,04 [-0,07;-0,01] 0,027 ^d
Südamerika	90 / 1.511 (5,96)	80 / 1.510 (5,30)	1,12 [0,84;1,51] 0,432 ^b	1,13 [0,83;1,54] 0,432 ^b	0,01 [-0,01;0,02] 0,480 ^d
Europa/ Südafrika	266 / 2.174 (12,24)	209 / 2.165 (9,65)	1,27 [1,07;1,50] 0,006 ^b	1,30 [1,08;1,58] 0,006 ^b	0,03 [0,01;0,04] 0,007 ^d
Asien-Pazifik	38 / 232 (16,38)	47 / 238 (19,75)	0,83 [0,56;1,22] 0,343 ^b	0,80 [0,50;1,28] 0,343 ^b	-0,03 [-0,10;0,04] 0,407 ^d
b: Chi-Quadrat Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; SoC: Standardtherapie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut)“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Region“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,003 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung der Effektschätzer der Subgruppen „Südamerika“ und „Europa/ Südafrika“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „Asien-Pazifik“ war nicht konsistent zu demjenigen aller Patienten, allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „USA/ Kanada“ war nicht konsistent zu demjenigen aller Patienten, weiterhin war der Behandlungsunterschied statistisch signifikant zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC². Das für die Beurteilung der Übertragbarkeit eines Ergebnisses auf den deutschen Versorgungskontext herangezogene Subgruppenmerkmal „OECD-Land“ wird basierend auf [41] und [42] als geeigneter angesehen gegenüber dem in der REWIND-Studie prädefinierten Merkmal „Region“. Für das Subgruppenmerkmal

„OECD-Land“ zeigte sich allerdings keine relevante Effektmodifikation ($p=0,051$), zudem war der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „OECD-Land = „ja“ nicht statistisch signifikant (RR: 0,96 [0,84;1,10]; $p=0,575$). Für das Subgruppenmerkmal „Region“ wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.11 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen

Effektmodifikation für den Endpunkt „Pankreaskarzinom“ aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Pankreaskarzinom“

Endpunkt: Pankreaskarzinom					
Subgruppenanalyse: Alter					
	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Interaktions-p-Wert: 0,031^e					
< Median (66 Jahre)	5 / 2.476 (0,20)	8 / 2.473 (0,32)	0,63 ^a [0,21;1,87] 0,404 ^b	0,63 ^a [0,21;1,87] 0,404 ^b	-0,00 [-0,00;0,00] 0,577 ^d
≥ Median (66 Jahre)	11 / 2.473 (0,44)	3 / 2.479 (0,12)	3,15 ^a [1,10;9,00] 0,032 ^b	3,15 ^a [1,10;9,00] 0,032 ^b	0,00 [0,00;0,01] 0,060 ^d
a: Peto's Odds Ratio b: Chi-Quadrat Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; SoC: Standardtherapie					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Pankreaskarzinom“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Alter“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,031 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „≥ Median (66 Jahre)“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „< Median (66 Jahre)“ war nicht konsistent zu demjenigen aller Patienten, allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Zudem erlauben die geringen Ereigniszahlen keine belastbaren Aussagen. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.12 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schilddrüsenkarzinom“ aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schilddrüsenkarzinom“ (Subgruppenmerkmal: Diabetesdauer)

Endpunkt: Schilddrüsenkarzinom					
Subgruppenanalyse: Diabetesdauer					
	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Interaktions-p-Wert: 0,008^e					
<5 Jahre	7 / 1.227 (0,57)	2 / 1.192 (0,17)	2,96 ^a [0,80;10,97] 0,179 ^c	2,96 ^a [0,80;10,97] 0,179 ^c	0,00 [-0,00;0,01] 0,196 ^d
5 Jahre bis <10 Jahre	8 / 1.446 (0,55)	1 / 1.476 (0,07)	4,86 ^a [1,31;17,98] 0,020 ^c	4,86 ^a [1,31;17,98] 0,020 ^c	0,00 [0,00;0,01] 0,042 ^d
≥10 Jahre	4 / 2.276 (0,18)	9 / 2.284 (0,39)	0,46 ^a [0,16;1,38] 0,167 ^b	0,46 ^a [0,16;1,38] 0,167 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,269 ^d
a: Peto's Odds Ratio b: Chi-Quadrat Test c: Fisher's Exakter Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; SoC: Standardtherapie					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Schilddrüsenkarzinom“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Diabetesdauer“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,008 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung der Effektschätzer der Subgruppen „5 Jahre; 10 Jahre“ und „<5 Jahre“ waren konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „≥10 Jahre“ war nicht konsistent zu demjenigen aller Patienten, allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Zudem erlauben die geringen Ereigniszahlen keine belastbaren Aussagen. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schilddrüsenkarzinom“ (Subgruppenmerkmal: HbA_{1c}-Wert zu Baseline)

Endpunkt: Schilddrüsenkarzinom					
Subgruppenanalyse: HbA_{1c}-Wert zu Baseline					
	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Interaktions-p-Wert: 0,034^e					
< Median (7,2%)	15 / 2.329 (0,64)	5 / 2.334 (0,21)	2,74 ^a [1,14;6,58] 0,025 ^b	2,74 ^a [1,14;6,58] 0,025 ^b	0,00 [0,00;0,01] 0,043 ^d
≥ Median (7,2%)	4 / 2.610 (0,15)	7 / 2.603 (0,27)	0,58 ^a [0,18;1,88] 0,363 ^b	0,58 ^a [0,18;1,88] 0,363 ^b	-0,00 [-0,00;0,00] 0,543 ^d
a: Peto's Odds Ratio b: Chi-Quadrat Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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 _{1c} : Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SoC: Standardtherapie					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Schilddrüsenkarzinom“ ergab sich bezüglich des Merkmals „HbA_{1c}-Wert zu Baseline“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,034 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „< Median (7,2%)“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „≥ Median (7,2%)“ war nicht konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Zudem erlauben die geringen Ereigniszahlen keine belastbaren Aussagen. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.13 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeitsreaktionen“ aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeitsreaktionen“

Endpunkt: Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeitsreaktionen					
Subgruppenanalyse: Body-Mass-Index					
	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Interaktions-p-Wert: 0,014^e					
< Median (32 kg/m ²)	6 / 2.476 (0,24)	5 / 2.473 (0,20)	1,20 ^a [0,37;3,91] 0,764 ^b	1,20 ^a [0,37;3,91] 0,764 ^b	0,00 [-0,00;0,00] >0,999 ^d
≥ Median (32 kg/m ²)	2 / 2.472 (0,08)	15 / 2.479 (0,61)	0,22 ^a [0,08;0,56] 0,002 ^b	0,22 ^a [0,08;0,56] 0,002 ^b	-0,01 [-0,01;-0,00] 0,004 ^d
a: Peto's Odds Ratio b: Chi-Quadrat Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; kg/m ² : Kilogramm/Quadratmeter; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SoC: Standardtherapie					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeitsreaktionen“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Body-Mass-Index“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,014 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „≥ Median (32 kg/m²)“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „< Median (32 kg/m²)“ war nicht konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.14 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse“ aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse“ (Subgruppenmerkmal: Body-Mass-Index)

Endpunkt: Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse					
Subgruppenanalyse: Body-Mass-Index					
	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Interaktions-p-Wert: 0,004^e					
< Median (32 kg/m ²)	19 / 2.476 (0,77)	16 / 2.473 (0,65)	1,19 ^a [0,61;2,31] 0,613 ^b	1,19 ^a [0,61;2,31] 0,613 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,737 ^d
≥ Median (32 kg/m ²)	6 / 2.472 (0,24)	24 / 2.479 (0,97)	0,30 ^a [0,15;0,61] 0,001 ^b	0,30 ^a [0,15;0,61] 0,001 ^b	-0,01 [-0,01;-0,00] 0,002 ^d
a: Peto's Odds Ratio b: Chi-Quadrat Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; kg/m ² : Kilogramm/Quadratmeter; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SoC: Standardtherapie					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Body-Mass-Index“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,004 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „≥ Median (32 kg/m²)“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „< Median (32 kg/m²)“ war nicht konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Zudem erlauben die geringen Ereigniszahlen keine belastbaren Aussagen. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse“ (Subgruppenmerkmal: OECD-Land)

Endpunkt: Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse					
Subgruppenanalyse: OECD-Land					
	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Interaktions-p-Wert: 0,047^e					
OECD-Land	15 / 2.693 (0,56)	33 / 2.699 (1,22)	0,47 ^a [0,27;0,83] 0,009 ^b	0,47 ^a [0,27;0,83] 0,009 ^b	-0,01 [-0,01;-0,00] 0,014 ^d
Nicht-OECD-Land	10 / 2.256 (0,44)	7 / 2.253 (0,31)	1,42 ^a [0,55;3,69] 0,468 ^b	1,42 ^a [0,55;3,69] 0,468 ^b	0,00 [-0,00;0,00] 0,629 ^d
a: Peto's Odds Ratio b: Chi-Quadrat Test d: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; OECD: Organisation for Economic Co-Operation and Development; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SoC: Standardtherapie					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse“ ergab sich bezüglich des Merkmals „OECD-Land“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,047 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „OECD“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „Nicht-OECD“ war nicht konsistent zu demjenigen aller Patienten, allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Für dieses Subgruppenmerkmal wird daher von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.15 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache“ aus der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Tabelle 4-146: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einer potentiellen Effektmodifikation für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache“

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache					
Subgruppenanalyse: Body-Mass-Index					
	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Interaktions-p-Wert: 0,002^e					
< Median (32 kg/m ²)	876 / 2.476 (35,38)	841 / 2.473 (34,01)	1,04 [0,96;1,12] 0,311 ^b	1,06 [0,95;1,19] 0,311 ^b	0,01 [-0,01;0,04] 0,325 ^d
≥ Median (32 kg/m ²)	741 / 2.472 (29,98)	853 / 2.479 (34,41)	0,87 [0,80;0,94] <0,001 ^b	0,82 [0,72;0,92] <0,001 ^b	-0,04 [-0,07;-0,02] <0,001 ^d
b: Chi-Quadrat Test					
d: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat 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; kg/m ² : Kilogramm/Quadratmeter; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SoC: Standardtherapie					

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache“ ergab sich bezüglich des Merkmals „Body-Mass-Index“ mit einem Interaktions-p-Wert von 0,002 eine potentielle Effektmodifikation.

Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „≥ Median (32 kg/m²)“ war konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten. Die Richtung des Effektschätzers der Subgruppe „< Median (32 kg/m²)“ war nicht konsistent zu demjenigen aller untersuchten Patienten, allerdings war der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. 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 4-147 werden die Ergebnisse der REWIND-Studie zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-147: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid [N=4.949] vs. Placebo [N=4.952])
Mortalität	
Gesamtmortalität	HR: 0,90 [0,80;1,01]; p=0,067 (536 vs. 592 Patienten mit Ereignissen)
Morbidität	
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität	
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)	HR: 0,88 [0,79;0,99]; p=0,026 (594 vs. 663 Patienten mit Ereignissen)
Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)	HR: 0,91 [0,78;1,06]; p=0,211 (317 vs. 346 Patienten mit Ereignissen)
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummer Myokardinfarkte)	HR: 0,96 [0,79;1,16]; p=0,652 (205 vs. 212 Patienten mit Ereignissen)
Nicht-tödlicher Schlaganfall	HR: 0,76 [0,61;0,95]; p=0,017 (135 vs. 175 Patienten mit Ereignissen)
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	HR: 0,96 [0,79;1,15]; p=0,625 (223 vs. 231 Patienten mit Ereignissen)
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	HR: 0,76 [0,62;0,94]; p=0,010 (158 vs. 205 Patienten mit Ereignissen)
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4) ^b	HR: 0,91 [0,82;1,01]; p=0,088 (666 vs. 720 Patienten mit Ereignissen)
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	HR: 1,14 [0,84;1,54]; p=0,413 (88 vs. 77 Patienten mit Ereignissen)
Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz	HR: 0,93 [0,77;1,12]; p=0,456 (213 vs. 226 Patienten mit Ereignissen)
Revaskularisation (gesamt)	HR: 0,94 [0,81;1,08]; p=0,370 (365 vs. 387 Patienten mit Ereignissen)
Revaskularisation der Koronararterien	HR: 0,94 [0,80;1,10]; p=0,457 (298 vs. 314 Patienten mit Ereignissen)

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid [N=4.949] vs. Placebo [N=4.952])
Revaskularisation der Karotisarterien	HR: 0,61 [0,34;1,11]; p=0,104 (18 vs. 29 Patienten mit Ereignissen)
Revaskularisation der peripheren Arterien	HR: 1,10 [0,79;1,55]; p=0,571 (70 vs. 63 Patienten mit Ereignissen)
Mikrovaskuläre Folgekomplikationen	
Kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt	HR: 0,86 [0,79;0,93]; p<0,001 (1.099 vs. 1.241 Patienten mit Ereignissen)
Diabetische Retinopathie	HR: 1,24 [0,92;1,68]; p=0,156 (95 vs. 76 Patienten mit Ereignissen)
Diabetische Retinopathie, welche eine Lasertherapie erfordert	HR: 1,51 [0,98;2,31]; p=0,059 (53 vs. 35 Patienten mit Ereignissen)
Diabetische Retinopathie, welche eine Vitrektomie erfordert	HR: 1,45 [0,72;2,94]; p=0,302 (19 vs. 13 Patienten mit Ereignissen)
Diabetische Retinopathie, welche eine Anti-VEGF-Therapie erfordert	HR: 1,13 [0,75;1,69]; p=0,561 (50 vs. 44 Patienten mit Ereignissen)
Nephropathie	HR: 0,84 [0,77;0,91]; p<0,001 (1.042 vs. 1.200 Patienten mit Ereignissen)
Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g)	HR: 0,79 [0,72;0,88]; p<0,001 (691 vs. 847 Patienten mit Ereignissen)
Chronische Nierenersatztherapie	HR: 0,75 [0,39;1,44]; p=0,393 (16 vs. 21 Patienten mit Ereignissen)
≥30%-ige Abnahme der eGFR	HR: 0,89 [0,79;1,01]; p=0,072 (472 vs. 518 Patienten mit Ereignissen)
Andauernde ≥40%-ige Abnahme der eGFR^c	HR: 0,72 [0,59;0,87]; p<0,001 (182 vs. 248 Patienten mit Ereignissen)
Andauernde ≥50%-ige Abnahme der eGFR^c	HR: 0,61 [0,45;0,82]; p<0,001 (72 vs. 116 Patienten mit Ereignissen)
Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion	HR: 0,63 [0,41;0,97]; p=0,037 (34 vs. 53 Patienten mit Ereignissen)
Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse	HR: 0,63 [0,43;0,93]; p=0,021 (41 vs. 64 Patienten mit Ereignissen)
Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache	HR: 0,96 [0,90;1,02]; p=0,183 (2.062 vs. 2.108 Patienten mit Ereignissen)
HbA_{1c}-Wert (Monat 60)	MWD: -0,51 [-0,57;-0,45]; p<0,001; Hedges' g: -0,40 [-0,45;-0,36]
Frakturen	HR: 1,02 [0,86;1,21]; p=0,802 (277 vs. 269 Patienten mit Ereignissen)
Cholelithiasis	HR: 1,12 [0,88;1,44]; p=0,350 (137 vs. 119 Patienten mit Ereignissen)
Kognitive Funktion mittels MoCA (Total MoCA Score, Monat 60)	MWD: 0,07 [-0,10;0,23]; p=0,438
Kognitive Funktion mittels DSST (Monat 60)	MWD: 0,42 [-0,18;1,01]; p=0,172

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid [N=4.949] vs. Placebo [N=4.952])
Erektile Funktion mittels IIEF (Gesamtscore, Monat 60)	MWD: 0,98 [-0,25;2,21]; p=0,118
Nebenwirkungen	
Unerwünschte Ereignisse ^a	RR: 1,01 [1,00;1,02]; p=0,113 (4.575 vs. 4.535 Patienten mit Ereignissen)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,97 [0,93;1,02]; p=0,238 (1.997 vs. 2.056 Patienten mit Ereignissen)
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 1,46 [1,26;1,68]; p<0,001 (434 vs. 298 Patienten mit Ereignissen)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll	
Akute Pankreatitis	Peto OR: 1,69 [0,95;3,02]; p=0,076 (29 vs. 17 Patienten mit Ereignissen)
Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse ^d	RR: 1,03 [0,80;1,32]; p=0,840 (120 vs. 117 Patienten mit Ereignissen)
Krebserkrankungen	
Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut)	RR: 1,04 [0,93;1,16]; p=0,530 (540 vs. 521 Patienten mit Ereignissen)
Pankreaskarzinom	Peto OR: 1,45 [0,68;3,09]; p=0,334 (16 vs. 11 Patienten mit Ereignissen)
Medulläres Schilddrüsenkarzinom und C-Zell-Hyperplasie	Peto OR: 7,39 [0,15;372,61]; p=0,500 (1 vs. 0 Patienten mit Ereignissen)
Schilddrüsenkarzinom	Peto OR: 1,57 [0,78;3,19]; p=0,207 (19 vs. 12 Patienten mit Ereignissen)
Schwere Hypoglykämien	RR: 0,91 [0,63;1,29]; p=0,584 (57 vs. 63 Patienten mit Ereignissen)
Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeits-Reaktionen	Peto OR: 0,42 [0,20;0,89]; p=0,023 (8 vs. 20 Patienten mit Ereignissen)
Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse	Peto OR: 0,63 [0,39;1,02]; p=0,062 (25 vs. 40 Patienten mit Ereignissen)
Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen	RR: 1,13 [0,94;1,37]; p=0,205 (217 vs. 192 Patienten mit Ereignissen)
Schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse	RR: 0,90 [0,67;1,21]; p=0,497 (84 vs. 93 Patienten mit Ereignissen)

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid [N=4.949] vs. Placebo [N=4.952])
Therapieabbruch jeglicher Ursache	RR: 0,96 [0,90;1,01]; p=0,105 (1.617 vs. 1.694 Patienten mit Ereignissen)
a: 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. b: Unterscheidet sich gegenüber „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“ nur bezüglich der zusätzlichen Komponente „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“. Die gemeinsamen Komponenten werden hier nicht erneut dargestellt. c: Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.4). d: Ergebnisse zu gastrointestinalen Ereignissen nach System Organ Class und Preferred Term können – unabhängig vom Schweregrad – Anhang 4-G entnommen werden. DSST: Digit Symbol Substitution Test; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; IIEF: International Index of Erectile Function; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; mg/g: Milligramm/Gramm; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UACR: Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor	

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 4-148: 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 4-149: 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 4-150: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-152: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 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-E. 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-E.

Tabelle 4-153: 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 4-154: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-155: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-156: 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 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

In die Nutzenbewertung des vorliegenden Anwendungsgebiets wurde die randomisierte, placebokontrollierte, doppelblind durchgeführte, multizentrische (371 Studienzentren), multinationale (24 Länder), Phase-III-Langzeitstudie REWIND zum Nachweis des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit einer SoC² gegenüber Placebo in Kombination mit einer SoC² eingeschlossen. In der REWIND-Studie wurde geprüft, ob eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg (1 x wöchentlich) in Kombination mit einer SoC² gegenüber einer SoC² bezüglich des Auftretens schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE-3) überlegen ist.

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 9.901 Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und ist somit bis dato die größte und längste kardiovaskuläre Endpunktstudie bei T2DM in der Wirkstoffklasse der GLP-1-RA mit einer entsprechend hohen Aussagekraft. Die Studie entspricht den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden geplant und durchgeführt. Zur Beschreibung der Studie siehe Abschnitt 4.3.1.2.

Bei der REWIND-Studie handelt es sich um eine kardiovaskuläre Endpunktstudie, in der „harte“ und besonders für Patienten mit T2DM relevante Endpunkte, vor allem das Auftreten von MACE-3 mit den Komponenten „Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache“, „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“, aber auch z. B. Gesamtmortalität, Hospitalisierungen, revaskularisierende Prozeduren sowie mikrovaskuläre Komplikationen des T2DM und vor allem Nephropathie, über einen längeren Zeitraum (mediane Behandlungszeit von 5,2) untersucht wurden.

Die REWIND-Studie ist bezüglich ihres Designs für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA Verfahrensordnung [11]. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studien- und Endpunktebene für alle Endpunkte als niedrig eingestuft (siehe Anhang 4-F).

Die Qualität und Vollständigkeit der Datenlage war sehr hoch: Insgesamt konnte für 99,7% der Patienten der Vitalstatus (lebend oder verstorben) bei Studienbeendigung erfasst werden, 97,1% der Patienten hatten vollständige Daten zum primären Endpunkt. Dies weist auf eine sehr gute Studienqualität hin.

In der REWIND-Studie wurde zudem für die Bewertung von Todesfällen, kardiovaskulären Ereignissen, bestimmten unerwünschten Ereignissen bezüglich Pankreatitis und Schilddrüse ein verblindetes, unabhängiges externes CEC eingesetzt. Durch den Zugriff auf alle relevanten Studiendokumente konnte eine sehr hohe Validität für diese Endpunkte erzielt werden. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Es wurden valide und patientenrelevante Endpunkte (ausgenommen „Unerwünschte Ereignisse“) berücksichtigt. Für alle Endpunkte wurde eine adäquate Operationalisierung umgesetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).

Unter Dulaglutid in Kombination mit einer SoC² zeigten sich sowohl für makro- als auch für mikrovaskuläre Folgekomplikationen konsistente Vorteile gegenüber einer Therapie mit Placebo in Kombination mit einer SoC².

Die Robustheit der Ergebnisse der dargestellten Endpunkte wurde in Sensitivitätsanalysen bestätigt. In den durchgeführten Subgruppenanalysen für alle patientenrelevante Endpunkte zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen. (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Es liegen weiterhin keine Hinweise vor, dass die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (siehe Abschnitt 4.4.2.1).

Die Ergebnisse der REWIND-Studie sind vor dem Hintergrund der eingeschlossenen Population auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die von Experten geforderte Berücksichtigung von Populationen mit unterschiedlich hohen kardiovaskulären Risikograden in CVOT [56] wird durch die REWIND-Studie erfüllt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5.1).

Somit bietet die Langzeitstudie REWIND eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Aufgrund der Größe (9.901 randomisierte Patienten in 371 Studienzentren) und der langen Dauer der Studie (mediane Behandlungszeit 5,2 Jahre) - bis dato die längste und größte CVOT-Studie mit GLP-1-RA - sowie der besonders hohen methodischen Qualität und konsistenter Ergebnisse für untersuchte Endpunkte und Subgruppen werden für statistisch signifikante Ergebnisse Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet.

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 beiden Subgruppenmerkmale

- Region (USA/Kanada vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik) und
- OECD-Land (OECD-Land vs. Nicht-OECD-Land)

in Betracht. Diese Subgruppenanalysen berücksichtigen sowohl versorgungsbezogene bzw. politische (OECD-Land) als auch regionale Aspekte (Region). Bezüglich des post-hoc definierten Subgruppenmerkmals „OECD-Land“ wurde auf das Vorgehen des IQWiG in [41] und in [42] abgestellt. Keine OECD-Länder der REWIND-Studie sind Taiwan, Bulgarien, Rumänien, Russland, Argentinien, Brasilien, Kolumbien und Südafrika. Alle anderen Länder

der REWIND-Studie (siehe Tabelle 4-11) sind OECD-Länder. In der REWIND-Studie kamen mehr als die Hälfte der Patienten aus einem OECD-Land.

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 4-157 werden die Ergebnisse der REWIND-Studie sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit einer SoC² gegenüber Placebo in Kombination mit einer SoC², zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-157: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid [N=4.949] vs. Placebo [N=4.952])	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Mortalität			
Gesamt mortalität	HR: 0,90 [0,80;1,01]; p=0,067 (536 vs. 592 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- ^a
Morbidität			
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität			
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)	HR: 0,88 [0,79;0,99]; p=0,026 (594 vs. 663 Patienten mit Ereignissen)	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)	HR: 0,91 [0,78;1,06]; p=0,211 (317 vs. 346 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- ^a
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummer Myokardinfarkte)	HR: 0,96 [0,79;1,16]; p=0,652 (205 vs. 212 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- ^a
Nicht-tödlicher Schlaganfall	HR: 0,76 [0,61;0,95]; p=0,017 (135 vs. 175 Patienten mit Ereignissen)	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid [N=4.949] vs. Placebo [N=4.952])	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	HR: 0,96 [0,79;1,15]; p=0,625 (223 vs. 231 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	HR: 0,76 [0,62;0,94]; p=0,010 (158 vs. 205 Patienten mit Ereignissen)	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4) ^d	HR: 0,91 [0,82;1,01]; p=0,088 (666 vs. 720 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	HR: 1,14 [0,84;1,54]; p=0,413 (88 vs. 77 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz	HR: 0,93 [0,77;1,12]; p=0,456 (213 vs. 226 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Revaskularisation (gesamt)	HR: 0,94 [0,81;1,08]; p=0,370 (365 vs. 387 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Revaskularisation der Koronararterien	HR: 0,94 [0,80;1,10]; p=0,457 (298 vs. 314 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Revaskularisation der Karotisarterien	HR: 0,61 [0,34;1,11]; p=0,104 (18 vs. 29 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Revaskularisation der peripheren Arterien	HR: 1,10 [0,79;1,55]; p=0,571 (70 vs. 63 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Mikrovaskuläre Folgekomplikationen			
Kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt	HR: 0,86 [0,79;0,93]; p<0,001 (1.099 vs. 1.241 Patienten mit Ereignissen)	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Diabetische Retinopathie	HR: 1,24 [0,92;1,68]; p=0,156 (95 vs. 76 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Diabetische Retinopathie, welche eine Lasertherapie erfordert	HR: 1,51 [0,98;2,31]; p=0,059 (53 vs. 35 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Diabetische Retinopathie, welche eine Vitrektomie erfordert	HR: 1,45 [0,72;2,94]; p=0,302 (19 vs. 13 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Diabetische Retinopathie, welche eine Anti-VEGF-Therapie erfordert	HR: 1,13 [0,75;1,69]; p=0,561 (50 vs. 44 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid [N=4.949] vs. Placebo [N=4.952])	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Nephropathie	HR: 0,84 [0,77;0,91]; p<0,001 (1.042 vs. 1.200 Patienten mit Ereignissen)	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g)	HR: 0,79 [0,72;0,88]; p<0,001 (691 vs. 847 Patienten mit Ereignissen)	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Chronische Nierenersatztherapie	HR: 0,75 [0,39;1,44]; p=0,393 (16 vs. 21 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- ^a
≥30%-ige Abnahme der eGFR	HR: 0,89 [0,79;1,01]; p=0,072 (472 vs. 518 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- ^a
Andauernde ≥40%-ige Abnahme der eGFR ^e	HR: 0,72 [0,59;0,87]; p<0,001 (182 vs. 248 Patienten mit Ereignissen)	- ^e	- ^e
Andauernde ≥50%-ige Abnahme der eGFR ^e	HR: 0,61 [0,45;0,82]; p<0,001 (72 vs. 116 Patienten mit Ereignissen)	- ^e	- ^e
Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion	HR: 0,63 [0,41;0,97]; p=0,037 (34 vs. 53 Patienten mit Ereignissen)	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse	HR: 0,63 [0,43;0,93]; p=0,021 (41 vs. 64 Patienten mit Ereignissen)	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache	HR: 0,96 [0,90;1,02]; p=0,183 (2.062 vs. 2.108 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- ^a
HbA _{1c} -Wert (Monat 60)	MWD: -0,51 [-0,57;-0,45]; p<0,001 Hedges' g: -0,40 [-0,45;-0,36]	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Frakturen	HR: 1,02 [0,86;1,21]; p=0,802 (277 vs. 269 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- ^a
Cholelithiasis	HR: 1,12 [0,88;1,44]; p=0,350 (137 vs. 119 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- ^a
Kognitive Funktion mittels MoCA (Total MoCA Score, Monat 60)	MWD: 0,07 [-0,10;0,23]; p=0,438	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- ^a
Kognitive Funktion mittels DSST (Monat 60)	MWD: 0,42 [-0,18;1,01]; p=0,172	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- ^a
Erektile Funktion mittels IIEF (Gesamtscore, Monat 60)	MWD: 0,98 [-0,25;2,21]; p=0,118	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- ^a

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid [N=4.949] vs. Placebo [N=4.952])	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse ^b	RR: 1,01 [1,00;1,02]; p=0,113 (4.575 vs. 4.535 Patienten mit Ereignissen)	– ^b	– ^b
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,97 [0,93;1,02]; p=0,238 (1.997 vs. 2.056 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 1,46 [1,26;1,68]; p<0,001 (434 vs. 298 Patienten mit Ereignissen)	Geringerer Nutzen^c	Beleg
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll			
Akute Pankreatitis	Peto OR: 1,69 [0,95;3,02]; p=0,076 (29 vs. 17 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse ^f	RR: 1,03 [0,80;1,32]; p=0,840 (120 vs. 117 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Krebserkrankung			
Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut)	RR: 1,04 [0,93;1,16]; p=0,530 (540 vs. 521 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Pankreaskarzinom	Peto OR: 1,45 [0,68;3,09]; p=0,334 (16 vs. 11 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Medulläres Schilddrüsenkarzinom und C-Zell-Hyperplasie	Peto OR: 7,39 [0,15;372,61]; p=0,500 (1 vs. 0 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Schilddrüsenkarzinom	Peto OR: 1,57 [0,78;3,19]; p=0,207 (19 vs. 12 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Schwere Hypoglykämien	RR: 0,91 [0,63;1,29]; p=0,584 (57 vs. 63 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeits-Reaktionen	Peto OR: 0,42 [0,20;0,89]; p=0,023 (8 vs. 20 Patienten mit Ereignissen)	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse	Peto OR: 0,63 [0,39;1,02]; p=0,062 (25 vs. 40 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a
Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen	RR: 1,13 [0,94;1,37]; p=0,205 (217 vs. 192 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	– ^a

Endpunkt	Ergebnis (Effektmaß [95%-KI]; p-Wert für Dulaglutid [N=4.949] vs. Placebo [N=4.952])	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse	RR: 0,90 [0,67;1,21]; p=0,497 (84 vs. 93 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- ^a
Therapieabbruch jeglicher Ursache	RR: 0,96 [0,90;1,01]; p=0,105 (1.617 vs. 1.694 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- ^a

a: Nicht zutreffend, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC², ergab.

b: 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.

c: Siehe Abschnitt 4.4.2.2.6

d: Unterscheidet sich gegenüber „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“ nur bezüglich der zusätzlichen Komponente „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“. Die gemeinsamen Komponenten werden hier nicht erneut dargestellt.

e: Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

f: Ergebnisse zu gastrointestinalen Ereignissen nach System Organ Class und Preferred Term können – unabhängig vom Schweregrad – Anhang 4-G entnommen werden.

DSST: Digit Symbol Substitution Test; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; IIEF: International Index of Erectile Function; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; mg/g: Milligramm/Gramm; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UACR: Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

In der Gesamtsicht zeigten sich in der REWIND-Studie die folgenden statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC²:

- Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt (MACE-3): HR: 0,88 [0,79;0,99]; p=0,026
- Nicht-tödlicher Schlaganfall: HR: 0,76 [0,61;0,95]; p=0,017
- Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich): HR: 0,76 [0,62;0,94]; p=0,010
- Kombiniertes mikrovaskuläres Endpunkt: HR: 0,86 [0,79;0,93]; p<0,001
- Nephropathie: HR: 0,84 [0,77;0,91]; p<0,001
- Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g): HR: 0,79 [0,72;0,88]; p<0,001
- Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion: HR: 0,63 [0,41;0,97]; p=0,037
- Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse: HR: 0,63 [0,43;0,93]; p=0,021

- HbA_{1c}-Wert (Monat 60): MWD: -0,51 [-0,57;-0,45]; p<0,001; Hedges' g: -0,40 [-0,45;-0,36]
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse: RR: 1,46 [1,26;1,68]; p<0,001
- Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeits-Reaktionen: Peto OR: 0,42 [0,20;0,89]; p=0,023

4.4.2.2.2 Reduktion des Risikos für makrovaskuläre Folgekomplikationen inkl. nicht-tödlicher Schlaganfälle

Makrovaskuläre Komplikationen wie Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder pAVK betreffen einen Großteil der Patienten mit T2DM und stellen die wichtigste Ursache für Morbidität und Mortalität bei diesem Patientenkollektiv dar [15].

Obwohl in den letzten Jahren die Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen und des T2DM verbessert werden konnte, bleibt die Lebenserwartung von Patienten mit T2DM deutlich hinter derjenigen der Allgemeinbevölkerung zurück [64-66]. Damit besteht ein Bedarf an neuen Therapieoptionen inklusive Antidiabetika, die das Risiko für kardiovaskuläre Langzeitkomplikationen des T2DM wirksam senken und damit die Langzeitprognose der Patienten verbessern [15].

In den Leitlinien zur Behandlung des T2DM [59] werden aktuell (Stand Oktober 2019) beim Vorliegen kardiovaskulärer Komplikationen Empagliflozin und Liraglutid aufgrund der entsprechenden Studienergebnisse [67-68] empfohlen. Beide Substanzen zeigten Wirksamkeit für den kombinierten Endpunkt MACE-3 (Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt) wenn Patienten mit manifesten kardiovaskulären Vorerkrankungen im Rahmen von CVOT therapiert wurden. Bei diesen Studien wurden überwiegend Patienten eingeschlossen und untersucht, die eine bereits etablierte kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte hatten. Nur ein kleiner Teil der Patienten wies lediglich Risikofaktoren aber noch keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung auf, so dass diese Patientengruppe bisher nicht ausreichend untersucht wurde. Das Patientenkollektiv mit T2DM ist allerdings im Praxisalltag gemischt, d. h. die Patienten können entweder eine manifeste oder eine subklinische kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen oder verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen oder auch keine der vorgenannten Eigenschaften. Es besteht also ein entsprechender Bedarf an Untersuchungen mit neuen Arzneimitteln, die eine kardioprotektive Wirkung für ein breites Kollektiv der Patienten mit T2DM zeigen (siehe Modul 3E).

Schlaganfälle stellen eine Komplikation von T2DM dar, die mit einer besonders hohen Morbidität und Mortalität verbunden ist. Etwa ein Drittel bis ein Viertel aller von einem Schlaganfall betroffenen Menschen versterben innerhalb des ersten Jahres nach dem Schlaganfall [69-70]. Ca. 10% aller Patienten, die einen erstmaligen Schlaganfall überleben, erleiden innerhalb eines Jahres einen weiteren Schlaganfall [69,71]. Abrechnungsdaten der

AOK (Jahr 2008) zeigen, dass der Anteil pflegebedürftiger Patienten von 16,8% vor einem Schlaganfall auf 35,6% nach einem Schlaganfall ansteigt [72].

In der REWIND-Studie konnte eine Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit einer SoC² über 5,2 Jahre im Median das Risiko für die Entwicklung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE-3, HR: 0,88 [0,79;0,99]; p=0,026) bzw. nicht-tödlicher Schlaganfälle (HR: 0,76 [0,61;0,95]; p=0,017) bzw. Schlaganfälle (tödlich und nicht-tödlich, HR: 0,76 [0,62;0,94]; p=0,010) gegenüber Placebo in Kombination mit einer SoC² statistisch signifikant reduzieren. Gemäß AMNutzenV [10] stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. spürbaren Linderung der Erkrankung dar. Es ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.4.2.2.3 Reduktion des Risikos für mikrovaskuläre Folgekomplikationen inkl. Nephropathie

Neben der Vermeidung und Behandlung makrovaskulärer Folgeerkrankungen, ist auch die Reduktion mikrovaskulärer Folgeerkrankungen ein wichtiges Ziel der T2DM-Therapie [15]. Die diabetische Nephropathie ist eine häufige Begleit- und /oder Folgekomplikation des T2DM und trägt zum erhöhten Sterblichkeitsrisiko durch kardiovaskuläre Erkrankungen bei [73]. Insgesamt 42% der T2DM-Patienten in Deutschland [73] sind von einer diabetischen Nephropathie betroffen. Eine relevante Einschränkung der Nierenfunktion kann die medikamentöse Therapie der betroffenen Patienten erschweren.

Das Nierenversagen als Folge einer diabetischen Nephropathie ist eine der häufigsten Ursachen einer Dialyse. Etwa 40% der Dialyse-Fälle in Deutschland sind auf den Diabetes mellitus zurückzuführen [73].

Unter den Antidiabetika (GLP-1-RA) zeigten bisher Liraglutid und Semaglutid in klinischen Studien eine Reduktion des kombinierten Nierenendpunkts bei Patienten mit T2DM und einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung [67,74]. Für ein breites Patientenkollektiv, d. h. mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, lagen bis vor kurzem keine Langzeitdaten bezüglich entsprechender Nierenendpunkte vor.

Es besteht daher ein therapeutischer Bedarf an neuen Arzneimitteln, die eine nephroprotektive Wirkung bei einem breiten Kollektiv von T2DM-Patienten mit unterschiedlichen kardiovaskulären Risikograden zeigen und somit zu einem längeren Erhalt der Nierenfunktion bei diesen Patienten beitragen.

In der REWIND-Studie konnte eine Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit einer SoC² über 5,2 Jahre im Median das Risiko für die Entwicklung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt, HR: 0,86 [0,79;0,93]; p<0,001) gegenüber Placebo in Kombination mit einer SoC²

statistisch signifikant reduzieren. Insbesondere verdeutlichte sich dieser Vorteil bezüglich einer Reduktion des Risikos für die Folgekomplikation Nephropathie (kombinierter Endpunkt Nephropathie, HR: 0,84 [0,77;0,91]; $p < 0,001$ bzw. für die Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR > 300 mg/g), HR: 0,79 [0,72;0,88]; $p < 0,001$). Weiterhin konnte entsprechend das Risiko für eine andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion (HR: 0,63 [0,41;0,97]; $p = 0,037$) bzw. für eine andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse (HR: 0,63 [0,43;0,93]; $p = 0,021$) unter Dulaglutid in Kombination mit einer SoC² statistisch signifikant reduziert werden. Gemäß AMNutzenV [10] stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. spürbaren Linderung der Erkrankung dar. Es ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.4.2.2.4 Reduktion des HbA_{1c}-Wertes ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko

Entsprechend der NVL sollte bei Patienten mit T2DM zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA_{1c}-Korridor von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele angestrebt werden [15]. 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 [15].

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

In der UKPDS-Studie konnte gezeigt werden, dass ein reduzierter HbA_{1c}-Wert mit einem geringeren Risiko für mikrovaskuläre und makrovaskuläre Folgeerkrankungen assoziiert ist [17]. Eine optimale Blutglukoseeinstellung, gemessen an dem längerfristigen Parameter HbA_{1c}, stellt daher einen bedeutsamen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Diese Daten werden auch gestützt durch eine schwedische Registerstudie [18], die den HbA_{1c}-Wert als wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse und für die Gesamtmortalität bei T2DM ausgemacht hat.

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

In der REWIND-Studie zeigte sich zu allen Erhebungszeitpunkten nach Baseline ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied in der Änderung des

HbA_{1c}-Wertes (Monat 60 MWD: -0,51 [-0,57;-0,45]; p<0,001 bzw. Hedges' g: -0,40 [-0,45;-0,36]), zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC². Gleichzeitig zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich schwerer Hypoglykämien (RR: 0,91 [0,63;1,29]; p=0,584). Diesen erzielten Studienergebnissen lag nachweislich eine fortwährende und patientenindividuelle Optimierung der antihyperglykämischen Therapie in den beiden Behandlungsarmen zugrunde (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Gemäß AMNutzenV [10] stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. spürbaren Linderung der Erkrankung dar. Es ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².

4.4.2.2.5 Reduktion schwerwiegender immunvermittelter und allergischer/Überempfindlichkeits-Reaktionen

GLP-1-RA haben neben der Regulation des Blutzuckers noch weitere Funktionen. Diverse Studien schreiben den GLP-1RA in präklinischen und klinischen Studien eine anti-inflammatorische und immunregulierende Wirkung zu. Besonders der Effekt auf chronisch entzündliche Erkrankungen wie Typ 1 und 2 Diabetes, Atherosklerose, neurodegenerative Erkrankungen, Lebersteatose, diabetische Nephropathie, Asthma und Psoriasis werden derzeit stark diskutiert [75-76].

In der REWIND-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC², bezüglich schwerwiegender immunvermittelter und allergischer / Überempfindlichkeits-Reaktionen (Peto OR: 0,42 [0,20;0,89]; p=0,023). Gemäß a priori Definition dieses Endpunkts handelt es sich hierbei um eine schwerwiegende Nebenwirkung. **Gemäß AMNutzenV [10] stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen dar. Es ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC².**

4.4.2.2.6 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

In der REWIND-Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC², bezüglich des Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (RR: 1,46 [1,26;1,68]; p<0,001).

Dem zeitlichen Verlauf dieser Therapieabbrüche kann entnommen werden, dass sich der Unterschied zwischen Dulaglutid und Placebo bezüglich Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse innerhalb der ersten Wochen der Therapie ergab. Im Anschluss an diesen Zeitraum entwickeln sich die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten

Ereignissen zwischen Dulaglutid und Placebo (jeweils in Kombination mit einer SoC²) ähnlich (Abbildung 4-41). Letzteres ist gerade vor dem Hintergrund der chronischen Natur des T2DM von Bedeutung. Die Therapieabbrüche sind hauptsächlich auf gastrointestinale Ereignisse zurückzuführen, die im Allgemeinen leichten bis mäßigen Schweregrads sind und hauptsächlich während der ersten beiden Behandlungswochen auftreten [3].

Die vorliegende erneute Nutzenbewertung wurde nach Veröffentlichung der Ergebnisse der REWIND-Studie durch den G-BA veranlasst. Langzeitdaten zur Bewertung auch der generellen - nicht nur kardiovaskulären - Sicherheit, liefern wichtige Erkenntnisse. Dem langfristigen Ergebnis eines Endpunktes ist somit eine besondere Bedeutung zuzumessen. Daher erscheint es nicht sachgerecht, den auf einer bedeutsamen Vermeidung langfristiger schwerer Folgekomplikationen beruhenden Zusatznutzen von Dulaglutid aufgrund von Therapieabbrüchen, die langfristig vergleichbar häufig wie unter Placebo + SoC² auftreten, abzustufen.

4.4.2.2.7 Fazit zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau aller statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dulaglutid in Kombination mit einer SoC² und der zVT in der REWIND-Studie zeigten sich Vorteile bezüglich einer Reduktion des Risikos schwerer makro- (Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse bzw. nicht-tödlicher Schlaganfälle bzw. Schlaganfälle [tödlich und nicht-tödlich]) und mikrovaskulärer Folgekomplikationen (kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt; kombinierter Endpunkt Nephropathie; Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g); andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion; andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse). Zudem wurde der HbA_{1c}-Wert unter Dulaglutid statistisch signifikant und klinisch relevant stärker gesenkt als unter Placebo, bei vergleichbar niedrigem Hypoglykämierisiko. Es ergab sich für Dulaglutid weiterhin ein Vorteil bezüglich schwerwiegender immunvermittelter und allergischer/Überempfindlichkeits-Reaktionen und ein Nachteil bezüglich Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse. Vor dem Hintergrund der hier vorliegenden Betrachtung des langfristigen Sicherheits-/Verträglichkeitsprofils von Dulaglutid ist es nicht sachgerecht, die Vorteile von Dulaglutid bezüglich schwerer Folgekomplikationen wegen Therapieabbrüchen (hauptsächlich aufgrund vorübergehender gastrointestinaler Ereignisse), die langfristig vergleichbar häufig wie unter Placebo + SoC² auftreten, abzustufen.

Insgesamt ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Dulaglutid in Kombination mit einer SoC² gegenüber der zVT bei erwachsenen Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. In die REWIND-Studie wurden Patienten mit allen in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Dulaglutid-Therapieregimen eingeschlossen (Mono- und Kombinationstherapie). Gemäß Spruchpraxis des G-BA in vergleichbaren Fällen und wie z.B. in den Tragenden Gründen von Sitagliptin, Empagliflozin und Semaglutid [77-79] beschrieben, ist die gesamte Studienpopulation bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Daher gilt dieser Zusatznutzen für alle in der

vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Anwendungsgebiete für erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und für alle betrachteten Subgruppen. Aufgrund der Größe, Dauer und besonders hohen methodischen Qualität der REWIND-Studie handelt es sich hierbei um einen Beleg eines Zusatznutzens.

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 4-158: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko	beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg)

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 2005²⁶, Molenberghs 2010²⁷). 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 2006²⁸) 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 2006²⁹) 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:

²⁶ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²⁷ 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.

²⁸ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁹ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- 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.

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-GBDJ (REWIND)

- Studienbericht [29]
- Publikationen [1-2,49]
- Studienregistereinträge [43-48]

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. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):42-49.
2. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-130.

3. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity® (Stand: Oktober 2019). 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
4. 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 – Empagliflozin. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
5. 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 – Saxagliptin. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2795/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 20.11.2019.
6. 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 – Sitagliptin. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2791/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 20.11.2019.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Semaglutid. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 530. Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid. Auftrag: A17-09. Version: 1.0. 2017. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A17-09_Bewertung-der-Studie-LEADER-zu-Liraglutid_Rapid-Report_V1-0.pdf. Aufgerufen am: 20.11.2019.
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. 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. 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. Aufgerufen am: 12.11.2019.
14. Levey AS, Inker LA, Matsushita K, Greene T, Willis K, Lewis E, et al. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(6):821-835.
15. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. 2014. Adresse: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf. Aufgerufen am: 08.11.2019.
16. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Supplement 1):S1-S193.
17. 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.
18. 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.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Langwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - A05-03. 2009. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloge_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
20. 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 – Colestilan. 2013. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1821/2013-10-01_AM-RL-XII_Colestilan_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 20.11.2019.
21. 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 – Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf). 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3278/2018-04-05_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-317_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 20.11.2019.
22. 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 – Pasireotid (neues Anwendungsgebiet). 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2263/2015-06-18_AM-RL-XII_Pasireotid_nAWG_2015-01-01-D-148_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 20.11.2019.

23. Alagiakrishnan K, Zhao N, Mereu L, Senior P, Senthilselvan A. Montreal Cognitive Assessment is superior to Standardized Mini-Mental Status Exam in detecting mild cognitive impairment in the middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Biomed Res Int.* 2013;2013:186106.
24. Knight EM, Ruiz HH, Kim SH, Harte JC, Hsieh W, Glabe C, et al. Unexpected partial correction of metabolic and behavioral phenotypes of Alzheimer's APP/PSEN1 mice by gene targeting of diabetes/Alzheimer's-related Sorcs1. *Acta Neuropathol Commun.* 2016;4:16.
25. Awad N, Gagnon M, Messier C. The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004;26(8):1044-1080.
26. Kopf D, Frolich L. Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients: a systematic review of prospective trials. *J Alzheimers Dis.* 2009;16(4):677-685.
27. Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, Feldman EL. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat Rev Neurol.* 2010;6(10):551-559.
28. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699.
29. Eli Lilly and Company. GBDJ Clinical Study Report. The effect of dulaglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND). 2019.
30. Kuo HK, Leveille SG, Yu YH, Milberg WP. Cognitive function, habitual gait speed, and late-life disability in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2002. *Gerontology.* 2007;53(2):102-110.
31. Dong Y, Kua ZJ, Khoo EY, Koo EH, Merchant RA. The Utility of Brief Cognitive Tests for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2016;17(10):889-895.
32. Jaeger J. Digit Symbol Substitution Test: The Case for Sensitivity Over Specificity in Neuropsychological Testing. *Journal of clinical psychopharmacology.* 2018;38(5):513-519.
33. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N, 3rd. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res.* 2002;14(4):226-244.
34. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49(6):822-830.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin Degludec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). IQWiG-Berichte – Nr. 731 (A18-84). 2019. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A18-84_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
36. Banks PA, Freeman ML. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *The American journal of gastroenterology.* 2006;101:2379-2400.
37. Koizumi M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006:25-32.
38. European Medicines Agency. Assessment report.Trulicity. International non-proprietary name: dulaglutide. Procedure No. EMEA/H/C/002825/II/0040. EMA/585102/2019. 2019. Adresse:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trulicity-h-c-2825-ii-0040-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Aufgerufen am: 20.11.2019.
39. Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:25.
40. 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.
41. 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. Aufgerufen am: 13.11.2019.
42. 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. Aufgerufen am: 13.11.2019.
43. ClinicalTrials.gov. NCT01394952 - Title: Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) (REWIND) - Study Details. 2019. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01394952>. Aufgerufen am: 19.11.2019.
44. ClinicalTrials.gov. NCT01394952 - Title: Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) (REWIND) - Study Results. 2019. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01394952>. Aufgerufen am: 19.11.2019.
45. EUCTR. EudraCT number 2010-023799-21 - The Effect of Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes: Researching Cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND). 2019. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023799-21/DE>. Aufgerufen am: 19.11.2019.
46. EUCTR. Clinical Trial Results: The Effect of Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes: Researching Cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND). 2019. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023799-21/results>. Aufgerufen am: 02.12.2019.
47. PharmNet.Bund. 2010-023799-21. The Effect of Dulaglutide on Major Cardiovascular Events inPatients with Type 2 Diabetes: Researching CardiovascularEvents with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND). 2019. Adresse: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>. Aufgerufen am: 19.11.2019.
48. ICTRP. Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) REWIND. 2018. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01394952>. Aufgerufen am: 19.11.2019.
49. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):131-138.

50. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. Disease Management Programm Nordrhein. Qualitätsbericht 2017. 2017. Adresse: https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp17.pdf. Aufgerufen am: 20.11.2019.
51. Birkeland KI, Bodegard J, Norhammar A, Kuiper JG, Georgiade E, Beekman-Hendriks WL, et al. How representative of a general type 2 diabetes population are patients included in cardiovascular outcome trials with SGLT2 inhibitors? A large European observational study. *Diabetes Obes Metab.* 2018.
52. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83.
53. Gemeinsame Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V. Schiedsspruch Empagliflozin. 2017.
54. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dapagliflozin (Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten). Modul 3A. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3125/2019-06-18_Modul3A_Dapagliflozin.pdf. Aufgerufen am: 05.11.2019.
55. Novo Nordisk Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Semaglutid (Ozempic®). Modul 3E. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2716/2018-10-30_Modul3E_Semaglutid.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
56. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, et al. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care.* 2018;41(1):14-31.
57. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-2701.
58. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019 [web annotation]. 2019. Adresse: https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S90. Aufgerufen am: 12.11.2019.
59. Landgraf R, Kellerer M, Aberle J, Fach E-M, Gallwitz B, Hamann A, et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2018;13(S 02):S144-S165.
60. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. 2. Auflage. AWMF-Registernummer: 057-017. 2018. Adresse: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/057_017_LL_Alter_Gesamtdokument_20180713.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
61. Eli Lilly and Company. Anteil Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≤ 140 mmHg in der REWIND-Studie. 2019.
62. 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. Insulin degludec. (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3786/2019-05-16_AM-RL-XII_Insulin-degludec_D-405_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 20.11.2019.

63. 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.
64. Barnett KN. A 12-year follow-up study of all-cause and cardiovascular mortality among 10,532 people newly diagnosed with type 2 diabetes in Tayside, Scotland. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2010;27.
65. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. Arch Intern Med. 2007;167(11):1145-1151.
66. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Savage PJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. Circulation. 2009;119(13):1728-1735.
67. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.
68. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128.
69. Günster C, Klose J, Schmacke N. Versorgungs-Report: Schwerpunkt: Chronische Erkrankungen. 2011. Adresse: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Buchreihen/Versorgungsreport/2011/Kapitel%20mit%20Deckblatt/wido_vsr2011_gesamt.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
70. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. Stroke. 2006;37(5):1179-1183.
71. van den Bussche H, Berger K, Kemper C, Barzel A, Glaeske G, Koller D. Inzidenz, Rezidiv, Pflegebedürftigkeit und Mortalität von Schlaganfall. Akt Neurol. 2010;37(03):131-135.
72. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Kapitel 2.3.2 Schlaganfall [Gesundheit in Deutschland, 2015]. 2015. Adresse: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=25106. Aufgerufen am: 12.11.2019.
73. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019. Die Bestandsaufnahme. 2019. Adresse: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Gesundheitspolitik/20181114gesundheitsbericht_2019.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
74. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-1844.
75. Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. Cell metabolism. 2016;24(1):15-30.
76. Lee YS, Jun HS. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1-Based Therapies beyond Glucose Control. Mediators of inflammation. 2016;2016:3094642.

77. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf 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 - Sitagliptin. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4131/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_TrG.pdf. Aufgerufen am: 13.12.2019.
78. 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 - Empagliflozin. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf. Aufgerufen am: 13.12.2019.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Semaglutid. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5724/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_TrG.pdf. Aufgerufen am: 13.12.2019.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

³⁰ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP (http://ovidsp.ovid.com/)	
Datum der Suche	04.11.2019	
Zeitsegment	1974 to 2019 November 01	
Suchfilter	Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Treffer
#1	(DULAGLUTID* or Trulicity or LY2189265 or LY-2189265 or LY 2189265).ti,ab.	713
#2	dulaglutide/	1.140
#3	1 or 2	1.197
#4	random:.tw. OR placebo:.mp.OR double-blind:.tw.	1.728.402
#5	3 and 4	518

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

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

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

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

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

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

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
1	Adler. Drugs and diabetes: Understanding the new breed of cardiovascular safety trials. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2013. Vol 1. 175-177.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
2	Boye et al. Patient-reported outcomes with once weekly dulaglutide 1.5 mg versus once daily liraglutide 1.8 mg (AWARD-6). Diabetologia. 2014. Vol 1). S369-S370.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
3	Chen et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy compared with glimepiride in East-Asian patients with type 2 diabetes in a multicentre, double-blind, randomized, parallel-arm, active comparator, phase III trial. Diabetes, obesity & metabolism. 2018. Vol 20 (9). 2121-2130.	A1, Patientenpopulation 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.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
6	Fahrback et al. Achieving the composite endpoint of HbA1c <7.0%(53mmol/mol), no hypoglycaemia, and no weight gain in the once weekly dulaglutide AWARD programme. Diabetologia. 2015. Vol 1). S376-S377.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
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.	A1, Patientenpopulation 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. Lancet. 2018. Vol 392. 2180-2193.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
9	Fushimi et al. Dulaglutide-combined basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in noncritical hospitalized patients. Journal of diabetes investigation. 2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
10	Geiger et al. A novel adaptive dose-finding study to develop LY2189265, a once-weekly GLP-1 analog. Canadian Journal of Diabetes. 2009. Vol 33 (3). 290-291.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
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. Journal of diabetes science and technology. 2012. Vol 6 (6). 1319-1327.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
12	Greenhill T2DM treatment trial results. Nature Reviews Endocrinology. 2019. Vol 15 (9). 499.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
13	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. Diabetes. Conference: 79th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, ADA. 2019. Vol 68 (Supplement 1).	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
14	Holst et al. Semaglutide seems to be more effective the other GLP-1Ras. Annals of Translational Medicine. 2017. Vol 5 (24) (no pagination) (505).	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
15	Inagaki et al. The combination of dulaglutide and biguanide reduced bodyweight in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes, obesity & metabolism. 2016. Vol 18. 1279-1282.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
16	Kaneko et al. Efficacy and safety of subgroup analysis stratified by baseline HbA1c in a Japanese phase 3 study of dulaglutide 0.75 mg compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. Endocrine journal. 2017. Vol 64 (12). 1165-1172.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
17	Lew et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in combination with metformin and/or a sulfonylurea in predominantly Asian patients with type 2 diabetes: therapeutics of diabetes. Journal of diabetes investigation. Conference: 7th scientific meeting of the asian association for the study of diabetes and the annual scientific meeting of the hong kong society of endocrinology, metabolism and reproduction.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
	Hong kong china. Conference start: 20151121. Conference end: 20151122. Conference publication: (var.pagings). 2016. Vol 7. 29.	
18	Lin et al. The cost-effectiveness of dulaglutide versus liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan. Value in Health. 2016. Vol 19 (7). A898.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
19	Nagaike et al. Effect of Dulaglutide Versus Liraglutide on Glucose Variability, Oxidative Stress, and Endothelial Function in Type 2 Diabetes: a Prospective Study. Diabetes therapy. 2019. Vol 10. 215-228.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
20	Rachman et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide, a glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist (RA), in three insulin-related clinical settings in Type 2 diabetes. Diabetic Medicine. 2018. Vol 35 (Supplement 1). 81.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
21	Takamura et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide vs. once-daily liraglutide in Japanese patients with Type 2 Diabetes. Diabetes. 2015. Vol 64. A285.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
22	Tamaki et al. [Pharmacological profile and clinical trial results of a long-acting, once weekly human GLP-1 receptor agonist Dulaglutide (Genetical Recombination)]. Nihon Yakurigaku Zasshi. 2015. Vol 146 (4). 215-24.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
23	Tofe Povedano et al. Efficacy and safety of once weekly dulaglutide versus once daily liraglutide in type 2 diabetes (AWARD6). Diabetologia. 2014. Vol 57 (1 suppl. 1). S23.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
24	Tuttle et al. Comparable glycaemic control with once weekly dulaglutide versus insulin glargine, both combined with lispro, in type 2 diabetes and chronic kidney disease (AWARD-7). Diabetologia. 2017. Vol 60 (1). S3.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
25	Tuttle et al. Comparable glycemic control, greater weight loss, and lower hypoglycemia with once weekly dulaglutide versus insulin glargine, both combined with lispro, in type 2 diabetes and moderate to severe chronic kidney disease (AWARD-7). Diabetology & metabolic syndrome. 2018. Vol 10.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
26	Tuttle et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. The lancet. Diabetes & endocrinology. 2018. Vol 6 (8). 605-617.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
27	Tuttle et al. Body weight and eGFR during dulaglutide treatment in type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
	(AWARD-7). Diabetes, obesity & metabolism. 2019. Vol 21. 1493-1497.	
28	Tuttle et al. Effects of once weekly dulaglutide on kidney function in clinical trials. Diabetologia. 2015. Vol 1). S377.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
29	Tuttle et al. The effects of once-weekly dulaglutide on kidney function in clinical trials. Diabetes. 2015. Vol 64. A286.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
30	Tuttle et al. Chronic kidney disease (CKD) outcomes with dulaglutide (DU) vs. insulin glargine (IG) in type 2 diabetes (T2D) and moderate-to-severe CKD by albuminuria status: AWARD-7. Diabetes. Conference: 79th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, ADA. 2019. Vol 68 (Supplement 1).	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
31	van Baar et al. GLP-1 receptor agonists, CKD, and eGFR trajectory. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2018. Vol 6 (10). 764-765.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
32	Vazquez et al. Daily self-monitored glucose profiles in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) treated with once-weekly dulaglutide vs once-daily insulin glargine in award-2 and-4. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. 2016. Vol 11 (1). 104.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
33	Wang et al. The efficacy and safety of once-weekly, subcutaneous dulaglutide monotherapy compared to glimepiride in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2015. Vol 58. S375.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
34	Wang et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in combination with metformin and/or sulfonylurea in Chinese patients with type 2 diabetes. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. Conference: 21st Scientific Meeting of the Chinese Diabetes Society. China. 2017. Vol 33 (Supplement 1).	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
35	Wang et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide monotherapy compared to glimepiride in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2015. Vol 31 (Supplement 1). 10-11.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
36	Wang et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in mainly Asian patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and/or a sulphonylurea: a 52-week open-label, randomized phase III trial. Diabetes, obesity & metabolism. 2019. Vol 21. 234-243.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
37	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. Diabetes. 2015. Vol 64. A74.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
38	Yu et al. Patient-reported Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Dulaglutide Added to Titrated Insulin Glargine (AWARD-9). Clin Ther. 2017. Vol 39 (11). 2284-2295.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
39	Yu et al. Patient-reported outcomes with once weekly dulaglutide versus placebo, both in combination with once daily insulin glargine (+/- metformin) in type 2 diabetes (AWARD-9). Diabetologia. 2016. Vol 59 (1 Supplement 1). S383-S384.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
40	Yu et al. Patient-reported outcome results in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly dulaglutide: data from the AWARD phase III clinical trial programme. Diabetes Obes Metab. 2016. Vol 18 (4). 419-24.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
007	clinicaltrials.gov. A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes. NCT02963766. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963766 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
008	clinicaltrials.gov. Effect of Exenatide LAR or Dulaglutide on the Variability of 24-hour Heart Rate and Blood Pressure in Type 2 Diabetes. NCT03444142. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444142 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
009	clinicaltrials.gov. Researching an Effect of GLP-1 Agonist on Liver Steatosis (REALIST). NCT03648554. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03648554 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
010	clinicaltrials.gov. Effect of Dulaglutide on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. NCT03590626. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590626 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
011	clinicaltrials.gov. A Study of Investigational Dulaglutide Doses in Participants With Type 2 Diabetes on Metformin Monotherapy. NCT02973100. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973100 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
012	clinicaltrials.gov. A Study Comparing the Dulaglutide Pen and the Semaglutide Pen. NCT03724981. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724981 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
013	clinicaltrials.gov. Dulaglutide in Diabetic Patients, Relationship Between Arterial Stiffness, Endothelial Function, Clinical and Laboratory Variables. NCT03824002. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824002 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
014	clinicaltrials.gov. A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes. NCT02750410. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750410 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
015	clinicaltrials.gov. A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02597049. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597049 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
016	clinicaltrials.gov. A Study of LY3437943 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). NCT04143802. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143802 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
017	clinicaltrials.gov. A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type II Diabetes. NCT02152371. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152371 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
018	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Efpeglenatide Versus Dulaglutide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin. NCT03684642. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684642 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
019	clinicaltrials.gov. Study of How Dulaglutide Compares to Placebo in Participants With Type 2 Diabetes Who Are Also on Sulfonylurea Therapy (AWARD-8). NCT01769378. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769378 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
020	clinicaltrials.gov. A Study of Dulaglutide in Chinese Participants. NCT01667900. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01667900 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
021	clinicaltrials.gov. A Study Comparing the Effect of Dulaglutide With Liraglutide in Type 2 Diabetes. NCT01624259. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624259 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
022	clinicaltrials.gov. A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01584232. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584232 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
023	clinicaltrials.gov. A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01644500. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644500 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
024	clinicaltrials.gov. A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01558271. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558271 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
025	clinicaltrials.gov. A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01648582. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648582 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
026	clinicaltrials.gov. A Study to Compare the Effect of Giving Dulaglutide Using an Auto-injector Versus a Manual Syringe. NCT01524770. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524770 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
027	clinicaltrials.gov. A Study Comparing Dulaglutide With Insulin Glargine on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes (T2D) and Moderate or Severe Chronic Kidney Disease (CKD). NCT01621178. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621178 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
028	clinicaltrials.gov. A Study of the Effect of Dulaglutide on How the Body Handles Oral Contraceptive in Healthy Female Participants. NCT01458210. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458210 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
029	clinicaltrials.gov. A Study of the Effect of Dulaglutide on How Body Handles Digoxin in Healthy Participants. NCT01436201. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436201 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
030	clinicaltrials.gov. A Study of the Effect of Dulaglutide on the Action of Warfarin in Healthy Participants. NCT01432938. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432938 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
031	clinicaltrials.gov. A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. NCT01408888. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408888 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
032	clinicaltrials.gov. A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01468181. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468181 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
033	clinicaltrials.gov. A Study of the Effect of LY2189265 on Two Blood Pressure Drugs. NCT01324388. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324388 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
034	clinicaltrials.gov. A Study to Compare the Concentrations of LY2189265 After Different Methods of Administration to Healthy Volunteers.. NCT01301092. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01301092 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
035	clinicaltrials.gov. Effect of LY2189265 on Insulin Secretion in Response to Intravenous Glucose. NCT01300260. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300260 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
036	clinicaltrials.gov. A Single Dose Study of LY2189265 in Subjects With Varying Degrees of Hepatic (Liver) Impairment. NCT01253304. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253304 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
037	clinicaltrials.gov. LY2189265 and Atorvastatin Interaction Study. NCT01250834. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250834 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
038	clinicaltrials.gov. Smoking Cessation Facilitated by Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Analogues. NCT03204396. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204396 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
039	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Effect of LY2189265 on the Speed at Which Food and Drink Leaves the Stomach in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01215968. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215968 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
040	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide Both in Combination With One OAD (Oral Antidiabetic Drug) in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. NCT03015220. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015220 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
041	clinicaltrials.gov. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-4). NCT01191268. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01191268 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
042	clinicaltrials.gov. A Study of the Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate in Type 2 Diabetes. NCT01149421. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149421 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
043	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Dulaglutide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes.. NCT02648204. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648204 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
044	clinicaltrials.gov. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3). NCT01126580. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126580 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
045	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03131687. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131687 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
046	clinicaltrials.gov. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2). NCT01075282. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075282 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
047	clinicaltrials.gov. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01064687. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064687 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
048	clinicaltrials.gov. A Study of LY2189265 in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. NCT01001104. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001104 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
049	clinicaltrials.gov. Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes. NCT00791479. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00791479 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
050	clinicaltrials.gov. A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. NCT00734474. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734474 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
051	clinicaltrials.gov. A Study of Dose Titration of LY2189265 in Overweight Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT00630825. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630825 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
052	clinicaltrials.gov. Effects of GLP-1 Analogues on Fluid Intake in Patients With Primary Polydipsia (The GOLD-Study). NCT02770885. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770885 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
053	clinicaltrials.gov. A Study of LY3298176 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes (T2DM). NCT02759107. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759107 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
054	clinicaltrials.gov. Effects of Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1) Analogues on Fluid Intake. NCT03141632. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141632 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
055	clinicaltrials.gov. A Phase 2, 12-Week, Double-Blind, Efficacy and Safety of GX-G6 in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03962010. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03962010 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
056	clinicaltrials.gov. Stepping-down Approach in Patients With Chronic Poorly-controlled Diabetes on Advanced Insulin Therapy?. NCT02846233. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846233 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
057	clinicaltrials.gov. GLP-1 REceptor Agonists and Real World EvIdeNce. NCT03959865. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959865 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
058	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination (FRC) Versus GLP-1 Receptor Agonist in Patients With Type 2 Diabetes, With a FRC Extension Period. NCT02787551. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787551 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
059	clinicaltrials.gov. Relationship Between Improvement in Insulin Secretion and Decrease in HbA1c in GLP-1 RA Therapy in T2DM Patients. NCT04135287. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04135287 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
060	clinicaltrials.gov. An Active Surveillance Program for Cases of Medullary Thyroid Carcinoma (MTC). NCT01511393. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511393 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
061	clinicaltrials.gov. A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease. NCT03492580. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
062	ICTRP WHO. Assessment of Dose-Dependent Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Treated only with Lifestyle Interventions - GBCK. EUCTR2008-005128-10-DK. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005128-10-DK . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
063	ICTRP WHO. Comparación del efecto de LY2189265 frente a insulina glargina, administrados en combinación con insulina lispro, para el tratamiento hasta alcanzar el objetivo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 - GBDD. EUCTR2010-019223-55-ES. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019223-55-ES . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
064	ICTRP WHO. Estudio abierto, aleatorizado, con dos ramas paralelas, comparativo de no inferioridad de los efectos de dos dosis de LY2189265 versus insulina glargina sobre el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 con dosis estables de metformina y glimepirida (AWARD-2: Evaluación de la administración semanal de LY2189265 en diabetes 2) - GBDB. EUCTR2009-014803-30-ES. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014803-30-ES . Aufgerufen am: 05.11.2019.	
065	ICTRP WHO. A Phase 2/3, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Once-Weekly, Subcutaneous LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin - GBCF. EUCTR2007-007198-21-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007198-21-DE . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
066	ICTRP WHO. The Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate, as Assessed by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus - GBDN. EUCTR2010-019581-82-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019581-82-DE . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
067	ICTRP WHO. The Impact of LY2189265 versus Metformin on Glycemic Control in Early Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-3) - GBDC. EUCTR2009-014841-10-DE. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014841-10-DE . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
068	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide compared to Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. EUCTR2011-003810-18-CZ. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003810-18-CZ . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
069	ICTRP WHO. A study of dulaglutide compared to placebo in patients receiving sulfonylurea therapy with type 2 diabetes. EUCTR2012-002911-24-AT. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002911-24-AT . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation 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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004229-25-HU . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004850-32-SK . 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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005375-91-IE . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
073	ICTRP WHO. A Study of Dose Titration of LY2189265 in Overweight Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT00630825. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00630825 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
074	ICTRP WHO. A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. NCT00734474. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00734474 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
075	ICTRP WHO. Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes. NCT00791479. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00791479 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
076	ICTRP WHO. A Study of LY2189265 in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. NCT01001104. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01001104 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
077	ICTRP WHO. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01064687. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01064687 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
078	ICTRP WHO. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3). NCT01126580. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01126580 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
079	ICTRP WHO. A Study of the Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate in Type 2 Diabetes. NCT01149421. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01149421 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
080	ICTRP WHO. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-4). NCT01191268. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01191268 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01215968 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
082	ICTRP WHO. LY2189265 and Atorvastatin Interaction Study. NCT01250834. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01250834 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
083	ICTRP WHO. A Single Dose Study of LY2189265 in Subjects With Varying Degrees of Hepatic (Liver) Impairment. NCT01253304. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01253304 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
084	ICTRP WHO. Effect of LY2189265 on Insulin Secretion in Response to Intravenous Glucose. NCT01300260. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01300260 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
085	ICTRP WHO. A Study to Compare the Concentrations of LY2189265 After Different Methods of Administration to Healthy Volunteers.. NCT01301092. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01301092 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
086	ICTRP WHO. A Study of the Effect of LY2189265 on Two Blood Pressure Drugs. NCT01324388. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01324388 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
087	ICTRP WHO. A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. NCT01408888. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01408888 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
088	ICTRP WHO. A Study of the Effect of Dulaglutide on the Action of Warfarin in Healthy Participants. NCT01432938. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01432938 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
089	ICTRP WHO. A Study of the Effect of Dulaglutide on How Body Handles Digoxin in Healthy Participants. NCT01436201. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436201 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
090	ICTRP WHO. A Study of the Effect of Dulaglutide on How the Body Handles Oral Contraceptive in Healthy Female Participants. NCT01458210. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458210 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
091	ICTRP WHO. A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01468181. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01468181 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
092	ICTRP WHO. A Study to Compare the Effect of Giving Dulaglutide Using an Auto-injector Versus a Manual Syringe. NCT01524770. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01524770 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
093	ICTRP WHO. A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01558271. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01558271 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
094	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01584232. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01584232 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
095	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide in Chinese Participants. NCT01667900. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01667900 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01769378 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
097	ICTRP WHO. A Study of LY3298176 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes (T2DM). NCT02759107. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759107 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
098	ICTRP WHO. Effects of Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1) Analogues on Fluid Intake. NCT03141632. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141632 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002095-24-CZ . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation 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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003490-33-SK . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
101	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Dulaglutide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes.. NCT02648204. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648204 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
102	ICTRP WHO. A Study of the Glucodynamic Effects of Dulaglutide (LY2189265) in Japanese Participants With Type 2 Diabetes. NCT03315780. Adresse:	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03315780 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	
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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002494-34-CZ . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
104	ICTRP WHO. Dulaglutide in Diabetic Patients, Relationship Between Arterial Stiffness, Endothelial Function, Clinical and Laboratory Variables. NCT03824002. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03824002 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
105	ICTRP WHO. Dulaglutide and Insulin MicrosecretiON in Type 1 Diabetes. NCT03668470. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03668470 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
106	ICTRP WHO. A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus. KCT0000614. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000614 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
107	ICTRP WHO. A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus. KCT0000576. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000576 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
108	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination (FRC) Versus GLP-1 Receptor Agonist in Patients With Type 2 Diabetes, With a FRC Extension Period. NCT02787551. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02787551 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
109	ICTRP WHO. Metabolic Phenotyping During Stress Hyperglycemia in Cardiac Surgery Patients. NCT03743025. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03743025 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
110	ICTRP WHO. The efficacy of dulaglutide in diabetic patients. JPRN-UMIN000019975. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019975 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
111	ICTRP WHO. Comparison of the efficacy and safety of dulaglutide in combination with insulin compared with insulin alone in diabetes patients who are receiving high dose glucocorticoids therapy: a randomized, open-label trial. JPRN-UMIN000020037. Adresse:	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024552 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	
121	ICTRP WHO. Examination of additive effects of dulaglutide and empagliflozin to type 2 diabetic patients with poor glycemic control despite insulin administration.. JPRN-UMIN000024703. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024703 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
122	ICTRP WHO. Safety and efficacy of dulaglutide therapy for the inpatient management of general medicine patients with type 2 diabetes. JPRN-UMIN000025006. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025006 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
123	ICTRP WHO. Prospective Comparison of SGLT-2 inhibitor, Luseogliflozin, versus GLP-1 Receptor Agonist, Dulaglutide, on Regression of Coronary Atherosclerosis with Type 2 Diabetes Mellitus who have Undergone Percutaneous Coronary Intervention: Open-label Randomized Parallel-group Trial. JPRN-UMIN000026630. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026630 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
124	ICTRP WHO. Elucidation of Mechanisms Underlying Glucose-lowering Effect of Dulaglutide Using C13-acetate Breath Test and Its Anti-arteriosclerotic Effect Using Endothelial Function Test in Japanese Working T2DM Patients. JPRN-UMIN000026679. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026679 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
125	ICTRP WHO. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes. JPRN-UMIN000027255. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027255 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
126	ICTRP WHO. Study of improvement effect by switching to duraglutide or addition of empagliflozin to patients with poor blood glucose control under multidrug combination including dipeptidyl peptidase-4inhibitor(Randomized openlabel comparative clinical study). JPRN-UMIN000027913. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027913 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
127	ICTRP WHO. Impact of switching from once-weekly GLP1receptor agonist to once-weekly DPP4inhibitor(Omaligliptin)therapy on glycemic control parameters in type 2 diabetes patients undergoing hemodialysis.. JPRN-UMIN000029739. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029739 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
128	ICTRP WHO. Observation of using GLP-1 receptor agonist for wellness of brain activity in type 2 diabetes patients with mild cognitive impairment. JPRN-UMIN000030840. Adresse:	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030840 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	
129	ICTRP WHO. Effect of dulaglutide versus liraglutide on glucose variability and oxidative stress and endothelial function in type 2 diabetes patients. JPRN-UMIN000034353. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034353 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
130	ICTRP WHO. Safety and efficacy of linagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients with type 2 diabetes. JPRN-UMIN000034778. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034778 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
131	ICTRP WHO. A Phase 4 Study of Dulaglutide When Added to Insulin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. JPRN-JapicCTI-163373. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163373 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
132	ICTRP WHO. Prospective Comparison of SGLT-2 inhibitor, Luseogliflozin, versus GLP-1 Receptor Agonist, Dulaglutide, on Regression of Coronary Atherosclerosis with Type 2 Diabetes Mellitus. JPRN-jRCTs031180408. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180408 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
133	ICTRP WHO. An exploratory clinical trial about the efficacy and safety of GLP-1 receptor agonist dulaglutide in maintenance hemodialysis patients with type 2 diabetes treated with insulin. JPRN-UMIN000024283. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024283 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
134	ICTRP WHO. Efficacy and safety of dulaglutide when used instead of exenatide extended-release in type 2 diabetic patients. JPRN-UMIN000019031. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019031 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
135	ICTRP WHO. Comparison of efficacy of liraglutide and dulaglutide in type 2 diabetes mellitus patients. JPRN-UMIN000019070. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019070 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
136	ICTRP WHO. Comparison of efficacy and safety of exenatide extended-release and dulaglutide in type 2 diabetes mellitus patients who are insufficiently controlled with oral antidiabetic agents. JPRN-UMIN000019096. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019096 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
137	ICTRP WHO. A Phase 2, 12-Week, Double-Blind, Efficacy and Safety of GX-G6 in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03962010. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03962010 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
138	ICTRP WHO. A Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2). CTRI/2010/091/000300. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000300 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
139	ICTRP WHO. Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. CTRI/2016/05/006917. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006917 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
140	ICTRP WHO. Comparison of Dulaglutide with Placebo in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. CTRI/2017/08/009266. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009266 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
141	ICTRP WHO. Study on Type 2 Diabetes Mellitus patients in India being started on Dulaglutide. CTRI/2018/07/015003. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/015003 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
142	ICTRP WHO. Smoking Cessation Facilitated by Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Analogues. NCT03204396. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03204396 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
143	ICTRP WHO. Researching an Effect of GLP-1 Agonist on Liver Steatosis (REALIST). NCT03648554. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03648554 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
144	ICTRP WHO. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared to Dulaglutide in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03861052. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861052 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
145	ICTRP WHO. A 52-Week, Open-Label, Long-Term Safety Study of LY2189265 in Combination With Monotherapy of Oral Antihyperglycemic Medications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. JPRN-JapicCTI-111706. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111706 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
146	ICTRP WHO. A Phase 3 Study of LY2189265 Monotherapy Compared to Placebo and Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. JPRN-JapicCTI-121796. Adresse:	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121796 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	
147	ICTRP WHO. A Phase 4 Study to Evaluate Glucodynamic Effects of Dulaglutide in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. JPRN-JapicCTI-173754. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173754 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
148	ICTRP WHO. Comparison glycemic excursions of short-acting glucagon-like peptide 1(GLP-1) Receptor Agonists(RAs)(Liraglutide) with long-acting GLP-1 RAs(Dulaglutide).. JPRN-UMIN000032125. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032125 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
149	ICTRP WHO. An investigation of therapeutic efficacy when switching from intensive insulin therapy to long-acting insulin plus either dulaglutide or empagliflozin in type 2 diabetes patients. JPRN-UMIN000036788. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036788 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
150	ICTRP WHO. Effect of Exenatide LAR or Dulaglutide on the Variability of 24-hour Heart Rate and Blood Pressure in Type 2 Diabetes. NCT03444142. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03444142 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
151	ICTRP WHO. Comparison of Liraglutide vs. Dulaglutide in type 2 diabetic outpatients using Flash Glucose monitoring (FGM). JPRN-UMIN000030624. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030624 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A5, Studientypen nicht erfüllt
152	ICTRP WHO. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03131687. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131687 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
153	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide in Healthy Participants. NCT03363906. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03363906 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
154	ICTRP WHO. Effect of Dulaglutide on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. NCT03590626. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590626 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
155	ICTRP WHO. A Study of the Efficacy and Safety of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03495102. Adresse:	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03495102 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	
156	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Efpeglenatide Versus Dulaglutide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin. NCT03684642. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684642 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu
157	ICTRP WHO. A Study Comparing the Dulaglutide Pen and the Semaglutide Pen. NCT03724981. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724981 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A2, Intervention nicht erfüllt
158	ICTRP WHO. A Study Comparing Dulaglutide With Insulin Glargine on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes (T2D) and Moderate or Severe Chronic Kidney Disease (CKD). NCT01621178. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621178 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
159	ICTRP WHO. A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01644500. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644500 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
160	ICTRP WHO. A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01648582. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01648582 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
161	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type II Diabetes. NCT02152371. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02152371 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
162	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02597049. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597049 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
163	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes. NCT02750410. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02750410 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
164	ICTRP WHO. A Study of Investigational Dulaglutide Doses in Participants With Type 2 Diabetes on Metformin Monotherapy. NCT02973100. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02973100 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
165	ICTRP WHO. Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide Both in Combination With One OAD (Oral Antidiabetic Drug) in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. NCT03015220. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015220 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
166	ICTRP WHO. Effects of GLP-1 Analogues on Fluid Intake in Patients With Primary Polydipsia (The GOLD-Study). NCT02770885. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02770885 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
167	ICTRP WHO. A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes. NCT02963766. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963766 . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
168	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-Blind Study with an Open-Label Extension Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Placebo in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2016-000361-22. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000361-22/DE . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
169	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-Blind, Parallel Arm Study of the Efficacy and Safety of Investigational Dulaglutide Doses When Added to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2017-003490-33. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003490-33/SK . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
170	EU Clinical Trials Register. Protocol H9X-MC-GBGE(b) A Randomized, Parallel-Arm, Double-Blind Study of Efficacy and Safety of Dulaglutide When Added to SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-10: As.... 2015-002095-24. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002095-24/CZ . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
171	EU Clinical Trials Register. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, 18-Week Trial of Investigational Dulaglutide Doses versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin Monotherapy. 2016-002494-34. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002494-34/PL . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
172	EU Clinical Trials Register. A 56-week, Multicenter, Open-label, Active-controlled, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Efpeglenatide Once Weekly Compared to Dulaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 2017-002956-10. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002956-10/PL . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A7, Publikationstyp trifft nicht zu

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
173	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003810-18/DE . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
174	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate or Severe Chroni.... 2012-000829-44. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000829-44/HU . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
175	EU Clinical Trials Register. Protocol H9X-MC-GBDG A Randomized, Parallel-Arm, Double-Blinded Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Sulfonylurea Therapy.... 2012-002911-24. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002911-24/AT . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
176	EU Clinical Trials Register. The Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate, as Assessed by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2010-019581-82. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019581-82/DE . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
177	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing the Effect of Dulaglutide 1.5 mg with Placebo on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes on Basal Insulin Glargine (AWARD-9: Assessment of We.... 2012-004229-25. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004229-25/IT . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
178	EU Clinical Trials Register. Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. 2014-005375-91. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005375-91/FI . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
179	EU Clinical Trials Register. Dulaglutide And Insulin MicrosecretiON in type I Diabetes - DIAMOND. 2018-000393-29. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000393-29/FR . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
180	EU Clinical Trials Register. A 26-Week Randomized, Open-label, Active Controlled, Parallel-group, Study Assessing the Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination in Adults with Type 2 Diabe.... 2014-004850-32. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004850-32/DE . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
181	EU Clinical Trials Register. A Phase 2 Study of Once-Weekly LY3298176 Compared with Placebo and Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2016-004179-33. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004179-33/PL . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
182	EU Clinical Trials Register. The Impact of LY2189265 versus Metformin on Glycemic Control in Early Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3: Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes-3). 2009-014841-10. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014841-10/DE . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation 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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014803-30/IT . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
184	EU Clinical Trials Register. 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 2010-019223-55. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019223-55/ES . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
185	EU Clinical Trials Register. Assessment of Dose-Dependent Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Treated only with Lifestyle Interventions. 2008-005128-10. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005128-10/DK . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
186	EU Clinical Trials Register. A Phase 2/3, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Once-Weekly, Subcutaneous LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. 2007-007198-21. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-007198-21/ES . Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
187	PharmNet.Bund. A Randomized, Double-Blind Study with an Open-Label Extension Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Placebo in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2016-000361-22. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
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-	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Week Extension Period. 2014-004850-32. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	
189	PharmNet.Bund. Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. 2014-005375-91. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
190	PharmNet.Bund. Protocol H9X-MC-GBGE(b)A Randomized, Parallel-Arm, Double-Blind Study of Efficacy and Safety of Dulaglutide When Added to SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-10: Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes - 10). 2015-002095-24. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation 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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
192	PharmNet.Bund. The Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate, as Assessed by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2010-019581-82. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
193	PharmNet.Bund. A Phase 2/3, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Once-Weekly, Subcutaneous LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. 2007-007198-21. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 05.11.2019.	A1, Patientenpopulation 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 4-159 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 4-159 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In der REWIND-Studie wurde untersucht, ob die Behandlung mit Dulaglutid (1 x wöchentlich) + SoC eine Überlegenheit hinsichtlich der Reduktion von schweren kardiovaskulären Ereignissen (MACE) gegenüber Placebo + SoC bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zeigt. Zusätzlich wurde die Langzeitsicherheit/-verträglichkeit von Dulaglutid bei diesen Patienten untersucht. Primäres Ziel Primäres Ziel war, die Hypothese zu testen, dass die Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg (1 x wöchentliche subkutane Injektion) + SoC das Auftreten des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (MACE-3) (Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) gegenüber Placebo + SoC reduziert. Die Studienmedikation (Dulaglutid oder Placebo) wurde jeweils als 1 x wöchentliche subkutane Injektion zusätzlich zu einer Kombination mit einer SoC, bestehend aus einer patientenindividuellen antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie, bei Patienten mit T2DM verabreicht. Sekundäre Ziele <i>Wirksamkeitsziele</i> Die sekundären Wirksamkeitsziele bestanden in der Untersuchung der Auswirkung der zusätzlichen Gabe von Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Placebo auf das Auftreten folgender Endpunkte:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Kombiniertes Endpunkt Mikrovaskuläre Folgekomplikationen bestehend aus: diabetischer Retinopathie, welche eine Laserbehandlung, Vitrektomie oder Anti-VEGF-Behandlung erfordert; Entwicklung klinischer Proteinurie (Makroalbuminurie), Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) um 30% oder Notwendigkeit chronischer Nierenersatztherapie. • Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris. • Jede Komponente des „Kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (MACE-3)“. • Gesamtmortalität (Tod jeglicher Ursache). • Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz <i>Präspezifizierte Sicherheits-/Verträglichkeitsziele (unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)</i> Die präspezifizierten Sicherheits-/Verträglichkeitsziele bestanden in der Untersuchung der Auswirkung der zusätzlichen Gabe von Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Placebo auf die Inzidenz folgender Ereignisse: • Akute Pankreatitis • Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse • Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut) und bestimmte Kategorien von - o Pankreaskarzinom - o Medulläres Schilddrüsenkarzinom und C-Zell-Hyperplasie - o Schilddrüsenkarzinom • Schwere Hypoglykämie • Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeits-Reaktionen • Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse • Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen • Schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse • Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusätzliche Ziele Die zusätzlichen Ziele bestanden in der Untersuchung der Auswirkung der zusätzlichen Gabe von Dulaglutid 1,5 mg im Vergleich zu Placebo auf: • HbA_{1c}-Wert • Körpergewicht • Taille-Hüft-Quotient • Kombiniertes kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4) bestehend aus Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlichem Myokardinfarkt (einschließlich stummer Myokardinfarkte), nicht-tödlichem Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris • Revaskularisation (gesamt) bzw. Revaskularisation der Koronararterien, der Karotisarterien oder der peripheren Arterien • Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache • Kognitive Funktion mittels Montreal Cognitive Assessment (MoCA) und mittels Digit Symbol Substitution Test (DSST) • Erektile Funktion mittels International Index of Erectile Function Questionnaire (IIEF) • Jegliche Frakturen • Entwicklung von Cholelithiasis • Weitere Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit: - o Unerwünschte Ereignisse (u.a. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) kodiert nach MedDRA Version 21.0 - o Begleitmedikation - o Labordaten - o Vitalparameter - o EKG
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	REWIND ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische, internationale Phase-III-Studie mit zwei parallelen Studienarmen (Dulaglutid 1,5 mg + SoC oder Placebo + SoC; Zuteilungsverhältnis 1:1).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Studienmedikation (Dulaglutid 1,5 mg bzw. Placebo) wurde jeweils als 1 x wöchentliche subkutane Injektion, in Kombination mit einer SoC, bestehend aus einer patientenindividuellen antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie, bei Patienten T2DM verabreicht. Die Studie testete die Hypothese, dass Dulaglutid 1,5 mg + SoC (1 x wöchentliche subkutane Injektion) das Auftreten des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (MACE-3) (Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) gegenüber Placebo + SoC reduziert. Patienten im Alter von 50 Jahren oder darüber mit T2DM, behandelt mit verschiedenen antidiabetischen Arzneimitteln, einem HbA_{1c}-Wert $\leq 9,5\%$ beim Screening und entweder mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung, dokumentierter subklinischer kardiovaskulärer Erkrankung oder multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren waren für die Teilnahme an dieser Studie geeignet. Alle geeigneten Patienten nahmen an einer einfachblinden Placebo-run-in-Phase teil. Patienten mit Adhärenz zur Studienmedikation wurden im Verhältnis 1:1 entweder zu Dulaglutid 1,5 mg + SoC oder Placebo + SoC (jeweils als 1 x wöchentliche subkutane Injektion) randomisiert. Nach der Randomisierung wurden die Patienten für die kardiovaskulären und anderen Outcomes nach 2 Wochen, 3 Monaten, 6 Monaten und danach in Abständen von rund 6 Monaten nachverfolgt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Studienprotokoll wurde am 02.03.2011 genehmigt. Protokollamendments Es wurden insgesamt vier Amendments [(a)-(d)] des Protokolls vorgenommen: • Amendment (a) wurde am 03.06.2011 genehmigt, vor Einschluss des ersten Patienten am 22.07.2011 • Amendment (b) wurde am 27.02.2012 genehmigt • Amendment (c) wurde am 19.05.2015 genehmigt • Amendment (d) wurde am 05.10.2016 genehmigt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Relevante Änderungen in Amendment (a): Textrevision zur Klarstellung, dass das Management der glykämischen Kontrolle dem Studienarzt unterliegt sowie dass das Management der kardiovaskulären Risikofaktoren und anderer Komorbiditäten entweder dem Studienarzt oder dem/den üblichen Arzt/Ärzten des Patienten unterliegt, je nach örtlichen Gegebenheiten. Textergänzung mit der Notwendigkeit zur Reduktion der Mahlzeitdosis oder zum Absetzen von Meglitinid zur Verminderung des Hypoglykämierisikos nach Initiierung der Studienmedikation. Revision von Einschlusskriterium #1 zur Berücksichtigung der Diagnosekriterien von Diabetes in Übereinstimmung mit den American Diabetes Association Clinical Practice guidelines aus dem Jahr 2011. Revision von Ausschlusskriterium #18, um Patienten aus Familien mit multiplen endokrinen Neoplasien (MEN-2) auszuschließen, deren betroffene Mitglieder keine bekannte RET-Mutation haben. Revision von Ausschlusskriterium #24, dass Frauen im gebärfähigen Alter zustimmen müssen, eine verlässliche Methode zur Empfängnisverhütung zu benutzen über die Dauer der Studienmedikation und 1 Monat lang nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Textergänzung zur Berücksichtigung, dass Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Studie schwanger werden, vorübergehend die Studienmedikation absetzen müssen aber in der Studie zum Follow-up bleiben können. Nach der Schwangerschaft kann die Studienmedikation wiederaufgenommen werden, wenn es nach Meinung des Studienarztes sicher ist es zu tun. Die Notwendigkeit, dass Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Studie schwanger werden, die Studienmedikation dauerhaft abbrechen müssen, wurde entfernt. Sekundäre Wirksamkeitsziele wurden dahingehend revidiert, wie eine Abnahme der eGFR um 30% zu berechnen ist und wie die Komponenten des kombinierten mikrovaskulären Endpunkts zu erheben sind. Der Calcitonin-Monitoring-Algorithmus wurde zur vereinfachten Handhabung der Patientensicherheit revidiert. Textergänzung zum Protokoll, um Überempfindlichkeitsreaktionen als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und als präspezifiziertes Sicherheits-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		/Verträglichkeitsziel einzuschließen. Ein Statement wurde hinzugefügt, eine „As-treated-Analyse“ der primären Endpunktereignisse durchzuführen, die auftraten, während die Patienten die Studienmedikation erhielten, und zwar unabhängig von Protokollverletzungen. Relevante Änderungen in Amendment (b): Intravitreale Anti-VEGF-Behandlung von diabetischer Retinopathie wurde als Ereignis zum kombinierten mikrovaskulären Endpunkt (sekundärer Wirksamkeitsendpunkt) hinzugefügt. Dringender Arztbesuch aufgrund Herzinsuffizienz wurde zum sekundären Wirksamkeitsendpunkt „Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz“ hinzugefügt. Die Notwendigkeit, einen DPP-4-Hemmer oder ein GLP-1 Analogon zum Screeningzeitpunkt abzusetzen, wurde in Einschlusskriterium #3 revidiert um klar zu stellen, dass diese Medikamente erst nach Bestätigung der Eignung der Patienten zur Teilnahme an der Studie abzusetzen sind. Textergänzung bei Einschlusskriterium #5 zur Klarstellung, dass eine Revaskularisation der Karotis oder der peripheren Arterien mehr als 2 Monate vor der Randomisierung stattgefunden haben musste, damit der Patient für die Studie geeignet war. Textergänzung bei Einschlusskriterium #5, um die Anforderungen an eGFR und Albuminurie aufzunehmen und zur Klarstellung, dass die Patienten eine dauerhaft (d. h. nicht akut oder vorübergehend) beeinträchtigte Nierenfunktion aufweisen müssen, um für die Studie geeignet zu sein. Textergänzung bei Einschlusskriterium #5 (kardiovaskuläre Risikofaktoren) zur Klarstellung, dass Patienten mit behandelter Hypercholesterinämie für die Studie geeignet sein können, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass viele Patienten mit Diabetes bereits eine entsprechende Behandlung erhalten. Textrevision zur Klarstellung, dass alle allergischen/Überempfindlichkeits-Reaktionen als unerwünschte Ereignisse oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu berichten sind und dass zusätzliche Daten nur bei solchen Ereignissen prospektiv erhoben werden, die nach Meinung des Studienarztes im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Relevante Änderungen in Amendment (c): Die Beschreibung der letzten Studienvisite wurde dahingehend verdeutlicht, dass alle Tests und Prozeduren aus dem Studienverlaufsplan für alle Studienvisiten zu vervollständigen sind. Die Reihenfolge der Erhebung der Vitalparameter und EKG-Prozeduren wurde dahingehend revidiert, dass die Reihenfolge vom jeweiligen Studienzentrum bestimmt wird. Die Überschrift „Prespecified Safety Measures“ wurde in „Adverse Events of Interest“ geändert, und es wurden weitere Items aufgenommen, um eine Postmarketing-Verpflichtung zu erfüllen. Diese zusätzlichen Items umfassen schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse, spezifische Kategorien von Krebs einschließlich Pankreaskarzinom, andere Schilddrüsenkarzinome, schwerwiegende immunvermittelte Reaktionen, schwerwiegende hepatische Ereignisse, klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Reizleitungsstörungen sowie schwerwiegende renale Ereignisse. Der Plan der Interimsanalysen wurde dahingehend modifiziert, eine einzige Interimsanalyse durchzuführen, wenn annähernd 730 adjudizierte Ereignisse des primären Endpunktes aufgetreten sind, um auf Überlegenheit zu testen und die Aussichtslosigkeit des primären Ziels bei Studienende zu bewerten. Die Entscheidungsregel zum Zeitpunkt der Interimsanalyse, die Studie zu beenden oder fortzuführen, wurde modifiziert, um auf Aussichtslosigkeit der Überlegenheit zu testen. Die Subgruppe „vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis“ wurde zu den präspezifizierten Variablen für Subgruppenanalysen hinzugefügt. Die Grenzwerte für die Subgruppenvariablen BMI (Body Mass Index) und HbA_{1c} wurden auf den jeweiligen Baseline-Median abgeändert, um ausgewogene Subgruppen zu ermöglichen. Relevante Änderungen in Amendment (d): Modifikation des Protokolls dahingehend, dass die Patienten so lange nachverfolgt werden, bis annähernd 1.200 Patienten ein adjudiziertes primäres Endpunktereignis erlitten haben. Textmodifikation dahingehend, dass die Interimsanalyse durchgeführt wird, wenn annähernd 61% (730 Ereignisse) der positiv adjudizierten primären Endpunktereignisse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		aufgetreten sind. Diese neue Prozentangabe basierte auf der neuen Gesamtzahl von Ereignissen (1.200). Die Entscheidungsregeln zum Zeitpunkt der Interimsanalyse wurden wie folgt modifiziert: a) die Möglichkeit wurde entfernt, die bedingte Wahrscheinlichkeit der Überlegenheit (CpSup) bei Studienende zu berechnen; b) der Text wurde gelöscht, dass die Studie bis zu Ende fortgeführt wird, wenn die CpSup $\geq 10\%$ ist; c) die Möglichkeit (CpSup $< 10\%$) wurde entfernt, dass auf Nichtunterlegenheit getestet wird und, falls erfolgreich, die Studie gestoppt werden kann und Nichtunterlegenheit deklariert werden wird.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien Patienten waren für die Studie nur dann geeignet, wenn sie alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllten: • Männer oder Frauen mit zurückliegender oder neuer Diagnose von T2DM (Kriterium #1) • HbA_{1c}-Wert von $\leq 9,5\%$ (≤ 81 mmol/mol) beim Screening (Kriterium #2) • Anwendung von (Kriterium #3) - o Keine Antidiabetika; - o 1 oder 2 Klassen von oralen Antidiabetika, $\pm$ GLP-1 Analogon, $\pm$ Basalinsulin täglich; Patienten mit DPP-4-Hemmer oder GLP-1 Analogon mussten bereit sein, den DPP-4-Hemmer oder das GLP-1 Analogon abzusetzen, nachdem ihre Eignung bestätigt war; oder - o Basalinsulin täglich, definiert als 1 bis 2 Injektionen/Tag. • Keine Veränderung über Verdopplung oder Halbierung der Dosis dieser Arzneimittel hinaus und bei Insulinbehandlung keine Veränderung über 20% der durchschnittlichen Tagesdosis hinaus, jeweils über mindestens 3 Monate vor Screening (Kriterium #4) • Alter ≥ 50 Jahre und mit klinisch manifester vaskulärer Erkrankung, definiert durch ≥ 1 der folgenden Kriterien (Kriterium #5): - o Vorgegangener Myokardinfarkt - o Vorgegangener ischämischer Schlaganfall

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Vorangegangene Revaskularisation der Koronararterien >2 Jahre vor Randomisation, der Karotiden oder peripheren Arterien jeweils >2 Monate vor Randomisation ○ Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris mit EKG-Veränderungen (neue oder sich verschlechternde ST- oder T-Strecken-Veränderung), per Bildgebung nachgewiesene Ischämie der Herzkranzgefäße oder perkutane Koronarintervention - oder • Alter ≥ 55 Jahre und mit subklinischer vaskulärer Erkrankung, definiert durch ≥ 1 der folgenden Kriterien: ○ Vorangegangene Ischämie der Herzkranzgefäße dokumentiert per Belastungstest oder Bildgebung, mit oder ohne Belastungsangina ○ Per Bildgebung dokumentierte Gefäßstenose von $>50\%$ bei Herzkranzgefäßen, Karotis oder unteren Extremitäten, mit oder ohne Claudicatio in der Vorgeschichte ○ Knöchel-Arm-Index von $<0,9$ ○ 2 aufeinanderfolgende Messungen oder dokumentierte Vorgeschichte einer dauerhaften eGFR von <60 mL/min/1,73 m² ○ Bluthochdruck in der Vorgeschichte mit dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie (EKG oder Echokardiogramm) ○ Dokumentierte Vorgeschichte persistierender Mikro- oder Makroalbuminurie oder 2 aufeinanderfolgende Urinproben, die Mikro- oder Makroalbuminurie zeigen - oder • Alter ≥ 60 Jahre und mit mindestens 2 der folgenden Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse: ○ Gegenwärtiger Tabakkonsum (jegliche Form von Tabak) ○ Mindestens 1 zugelassene lipidmodifizierende Therapie zur Behandlung von Hypercholesterinämie oder dokumentiertes unbehandeltes LDL-Cholesterin von $\geq 3,4$ mmol/l (130 mg/dL) in den vorangegangenen 6 Monaten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- o Dokumentiertes behandeltes oder unbehandeltes HDL-Cholesterin von <1,0 mmol/l (40 md/dL) bei Männern und <1,3 mmol/l (50 md/dL) bei Frauen oder Triglyceride von $\geq 2,3$ mmol/l (200 md/dL) in den vorangegangenen 6 Monaten - o Einnahme von mindestens 1 Antihypertonikum oder unbehandelter systolischer Blutdruck von ≥ 140 mm Hg oder diastolischer Blutdruck von ≥ 95 mm Hg - o Gemessener Taille-Hüft-Quotient von >1,0 bei Männern und >0,8 bei Frauen. • Body Mass Index (BMI) von ≥ 23 kg/m² (Kriterium #6) • Adhärenz zur Studienmedikation in der Run-in-Phase (Kriterium #7) • Nach Ansicht des Studienarztes gut motiviert, fähig und willens, die Studienbehandlung selber 1 x wöchentlich zu injizieren (Kriterium #8) • Schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme (Kriterium #9) Ausschlusskriterien Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn sie eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten: • Unkontrollierter Diabetes mit Bedarf an sofortiger Behandlung (wie z. B. diabetische Ketoazidose) bei Screening oder Randomisierung, im Ermessen des Arztes (Kriterium #10) • Episode schwerer Hypoglykämie innerhalb von 1 Jahr vor der Randomisierung (Kriterium #11) • Akutes koronares oder zerebrovaskuläres Ereignis innerhalb von 2 Monaten vor der Randomisierung (Kriterium #12) • Derzeitige Planung einer Revaskularisation der Koronararterien, Karotis oder peripheren Arterien (Kriterium #13) • Bekanntes chronisches Nierenversagen (eGFR von <15 mL/min/1,73 m²) oder chronische Dialyse beim Screening (Kriterium #14) • Klinisch bedeutsame Magenentleerungsstörung oder Zustand nach Magen-Bypass-Operation (Kriterium #15)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Chronische, akute oder idiopathische Pankreatitis in der Vorgeschichte oder Anzeichen/Symptome von Pankreatitis (Kriterium #16) • Schwere Leberfunktionsstörung wie z. B. Pfortaderhochdruck oder Zirrhose, akute oder chronische Hepatitis, Anzeichen oder Symptome jeglicher anderer Lebererkrankung oder einen Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wert von $\geq 3,0$ ULN (upper limit of normal) des Referenzbereichs beim Screening (Kriterium #17) • Vorliegen von (Kriterium #18): - o Jegliche medulläre C-Zell-Hyperplasie, fokale Hyperplasie, Karzinome (inkl. sporadische, familiäre oder Teil von MEN-2A- oder MEN-2B-Syndrom) in der eigenen oder der familiären Vorgeschichte, oder - o Jegliche bekannte eigene oder familiäre Vorgeschichte von MEN-2A oder MEN-2B in Abwesenheit von bekannter C-Zell-Hyperplasie. Die einzige Ausnahme waren Patienten, bei deren Familienangehörigen mit MEN-2A oder MEN-2B eine RET-Mutation bekannt war und die als potentielle Patienten für die Studie keine RET-Mutation aufwiesen. • Calcitonin-Wert von ≥ 20 pg/ml (Kriterium #19) • Vorangegangene Organtransplantatempfänger oder ein Organtransplantat erwartend (Hornhauttransplantat war erlaubt) (Kriterium #20) • Einnahme eines Arzneimittels zur Gewichtsreduktion (freiverkäuflich oder als ärztliche Verordnung) und nicht willens oder in der Lage, dieses Arzneimittel zum Zeitpunkt des Screenings abzusetzen, oder Einnahme von Pramlintid zum Zeitpunkt des Screenings (Kriterium #21) • Aktive oder unbehandelte Malignität in der Vorgeschichte, in Remission von einer klinisch bedeutsamen Malignität (anderer als Basalzell- oder Plattenepithel-Hautkrebs, In-situ-Karzinom der Zervix oder In-situ-Karzinom der Prostata) für weniger als 5 Jahre vor dem Screening oder mit Krebstherapie oder geplanter Krebstherapie zum Zeitpunkt des Screenings (Kriterium #22)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Frauen, die zum Zeitpunkt des Screenings schwanger waren oder einen positiven Schwangerschaftstest hatten, die in den letzten 90 Tagen geboren hatten oder die stillten (Kriterium #23) • Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zustimmen, eine verlässliche Methode zur Empfängnisverhütung während der Studie und für 1 Monat nach der letzten Dosis der Studienmedikation zu benutzen (Kriterium #24) • Medizinische Instabilität mit einer Lebenserwartung von <1 Jahr (Kriterium #25) • Patient nicht willens, dem Studienzentrum zu erlauben, den Hausarzt zu kontaktieren, um Informationen über die Studie und die Patientendaten zu kommunizieren (Kriterium #26) • Nach Beurteilung des Studienarztes jegliche andere Erkrankung, welche voraussichtlich das Einhalten des Protokolls oder das Berichten von unerwünschten Ereignissen einschränkt (Kriterium #27) • Patienten, die aktuell an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat oder nicht zugelassener Anwendung eines Arzneimittels oder Medizinprodukts teilnehmen oder in den letzten 30 Tagen abgebrochen haben oder gleichzeitig an jeglicher Art von klinischer Forschung teilnehmen, die nicht als wissenschaftlich oder medizinisch kompatibel mit der vorliegenden Studie erachtet wird, oder beabsichtigen an einer anderen klinischen Studie teilzunehmen, während sie an der vorliegenden Studie teilnehmen (Kriterium #28) • Patienten, die zuvor jegliche Studie mit Dulaglutid abgeschlossen oder abgebrochen haben (Kriterium #29) • Studienzentrummitarbeiter, die direkt an der vorliegenden Studie beteiligt sind, und/oder ihre unmittelbare Familie. Unmittelbare Familie ist definiert als Ehepartner, Elternteil, Kind oder Geschwister, entweder biologisch oder legal adoptiert (Kriterium #30) • Mitarbeiter von Lilly oder von dem Auftragsforschungsinstitut (CRO), das mit der vorliegenden Studie befasst ist (Kriterium #31)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die multizentrische, internationale Studie wurde von 448 Studienärzten an 371 Studienzentren durchgeführt. Die Studienzentren lagen in folgenden Regionen/Ländern: • Europa: Vereinigtes Königreich, Schweden, Spanien, Russland, Rumänien, Polen, Litauen, Lettland, Ungarn, Deutschland, Tschechien, Bulgarien • Nordamerika: USA/Puerto Rico, Kanada • Südamerika: Mexiko, Kolumbien, Chile, Brasilien, Argentinien • Asien-Pazifik: Taiwan, Neuseeland, Südkorea, Australien • Afrika: Südafrika Der Sponsor (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA) bediente sich im Wesentlichen folgender Organisationsstruktur bei der Durchführung der Studie: • Steuerungs-Komitee (SC) • Leiter der klinischen Prüfung (principal investigator) und Studienärzte (investigators) • Studien-Durchführungs-Komitee (study operations committee) • Klinisches Endpunkt-Komitee (clinical endpoint committee, CEC) • Unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee (IDMC) • Unabhängiges Zentrum für statistische Analyse (ISAC; akademische Forschungsorganisation) • Auftragsforschungsinstitut (contract research organization, CRO) für Datenmanagement
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten im Dulaglutid-Studienarm erhielten Dulaglutid 1,5 mg als 1 x wöchentliche subkutane Injektion zusätzlich zu einer SoC Patienten im Studienarm Placebo erhielten Placebo als 1 x wöchentliche subkutane Injektion zusätzlich zu einer SoC. SoC umfasst die Fortsetzung oder, sofern angezeigt, patientenindividuelle Anpassung der vor der Studie bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard.
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Endpunkte zur Wirksamkeit Primärer Wirksamkeitsempunkt Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (MACE-3) (Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall), als solcher vom unabhängigen klinischen Endpunkt-Komitee (CEC) adjudiziert. Einzelheiten zur Endpunktdefinition und zum Training der CEC-Mitglieder sind in der CEC-Charter festgelegt. Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit Zeit von Randomisierung bis • zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunktes „Mikrovaskuläre Folgekomplikationen“ bestehend aus: diabetischer Retinopathie, welche eine Laserbehandlung, Vitrektomie oder Anti-VEGF-Behandlung erfordert; Entwicklung klinischer Proteinurie (Makroalbuminurie), Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) um 30% oder Notwendigkeit chronischer Nierenersatztherapie • zur ersten Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris, vom CEC adjudiziert • zum ersten Auftreten jeder einzelnen MACE-3-Komponente, vom CEC adjudiziert • zum Tod jeglicher Ursache, vom CEC adjudiziert • zum ersten Auftreten von Herzinsuffizienz, die zur Hospitalisierung oder einer dringenden Visite führt; vom CEC adjudiziert. Weitere Endpunkte zur Wirksamkeit Veränderung gegenüber Baseline • HbA_{1c}-Wert • Körpergewicht • Taille-Hüft-Quotient • Kognitive Funktion gemessen mittels MoCA und DSST (patientenberichtet) • Erektile Funktion gemessen mittels IIEF (patientenberichtet) Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (MACE-4) (Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (einschließlich stummer Myokardinfarkte), nicht-tödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris), vom CEC adjudiziert • einer Revaskularisation (gesamt) bzw. Revaskularisation der Koronararterien, der Karotisarterien oder der peripheren Arterien, vom CEC adjudiziert • einer Hospitalisierung jeglicher Ursache Inzidenz von • jeglichen Frakturen. Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (präspezifiziert)</i> Inzidenz folgender unerwünschter Ereignisse: • Akute Pankreatitis • Schwerewiegende gastrointestinale Ereignisse • Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut) und bestimmte Kategorien von ○ Pankreaskarzinom ○ Medulläres Schilddrüsenkarzinom und C-Zell-Hyperplasie ○ Schilddrüsenkarzinom • Schwere Hypoglykämie • Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeits-Reaktionen • Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse • Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen • Schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse • Therapieabbruch aufgrund jeglicher Ursache • Entstehung von Cholelithiasis Weitere Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit • Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (u.a. schwerwiegende

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		unerwünschte Ereignisse) kodiert nach MedDRA Version 21.0 • Art und Häufigkeit von Begleitmedikation • Labordaten • Vitalparameter • EKG
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Studie begann am 22.07.2011 mit Einschluss des ersten Patienten. Laut Amendment (b) des Studienprotokolls, genehmigt am 27.02.2012, wurden zu den Zielkriterien <i>hinzugefügt</i>: • Intravitreale Anti-VEGF-Behandlung von diabetischer Retinopathie wurde als Ereignis zum kombinierten mikrovaskulären Endpunkt (sekundärer Wirksamkeitsendpunkt) hinzugefügt. • Dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz wurde zum sekundären Wirksamkeitsendpunkt „Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz“ hinzugefügt. Laut Amendment (c) des Studienprotokolls, genehmigt am 19.05.2015, wurden zu den Endpunkten zur Sicherheit/Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, präspezifiziert) folgende Ereignisse <i>hinzugefügt</i>, um eine Postmarketing-Verpflichtung zu erfüllen: • Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse • Spezifische Kategorien von Krebs einschließlich Pankreaskarzinom • Schilddrüsenkarzinome • Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeits-Reaktionen • Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse • Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen • Schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse. Des Weiteren wurde die Subgruppe „vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis“ zu den präspezifizierten Variablen für Subgruppenanalysen <i>hinzugefügt</i>. Die Grenzwerte für die Subgruppenvariablen BMI (Body Mass Index) und HbA_{1c} wurden auf den jeweiligen Baseline-Median abgeändert, um ausgewogene Subgruppen zu ermöglichen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ein Stichprobenumfang von annähernd 9.600 Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 wurde benötigt, um eine Überlegenheit von Dulaglutid gegenüber Placebo mit einer statistischen Power von 90% zu zeigen. Die Ermittlung des Stichprobenumfangs erfolgte mit der Software nQuery Advisor[®] Version 7.0 (Statistical Solutions Ltd, Cork, Ireland, sowie Boston, MA, USA). Die Software schätzt Stichprobenumfänge auf Basis von exponentiellem Überleben, Rekrutierungsdauer und Dropouts. Stichprobenumfang und andere Studiencharakteristika wie Power der Interimsanalyse wurden durch Studiensimulation ermittelt. Die Annahmen hierzu basierten auf Informationen von der wissenschaftlichen Studienleitung und auf einem Review der relevanten Literatur. Für die Ermittlung des Stichprobenumfangs wurden folgende Annahmen herangezogen: (1) 2-seitiges Signifikanzniveau von 0,05; (2) 90% Power für den primären Endpunkt; (3) Patientenrekrutierung über 3 Jahre; (4) jährliche Ereignisrate von 2,0% für den primären Endpunkt in der Placebo+ SoC-Gruppe; (5) maximaler Follow-up von 8 Jahren; (6) nachweisbare Hazard Rate von 0,82 zwischen Dulaglutid+ SoC und Placebo+ SoC beim primären Endpunkt; (7) jährliche Dropout-Rate von 0,15%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<i>Sicherheits-/Verträglichkeits-Interimsanalysen</i> Standardauswertungen zur Sicherheit/Verträglichkeit wurden etwa alle 4 Monate vom unabhängigen Daten-Monitoring-Komitee (IDMC) durchgeführt. Die Häufigkeit der Sicherheits-/Verträglichkeits-Interimsanalysen konnte nach Ermessen des IDMC angepasst werden. Sicherheitsbedenken hätten zur Empfehlung des IDMC geführt, die Studie zu ändern oder vorzeitig abubrechen. Dies war nicht der Fall (siehe Item 14b). <i>Wirksamkeits-Interimsanalyse</i> Vom IDMC wurde 1 geplante Interimsanalyse zur Überlegenheit von Dulaglutid gegenüber Placebo bei der Reduktion des primären Wirksamkeits-Endpunktes MACE-3 (Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) mit einem 2-seitigen α von 0,009 durchgeführt. Die Interimsanalyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		fand statt, als 63% (756 Ereignisse) der erwarteten Anzahl (1.200) von MACE-3-Ereignissen aufgetreten waren. Bei Überlegenheit von Dulaglutid + SoC gegenüber Placebo + SoC hätte das IDMC die vorzeitige Beendigung der Studie aufgrund Überlegenheit empfehlen können. Dies war nicht der Fall, die Studie wurde planmäßig beendet (siehe Item 14b).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte mittels einer computergenerierten Zufallsfolge durch ein interaktives Sprach-/ Web-Dialogsystem (IVRS/IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu einer der beiden Behandlungsgruppen (Dulaglutid + SoC oder Placebo + SoC) gemäß der computergenerierten Zufallsfolge (IVRS/IWRS) randomisiert. Die Randomisierung war nach Studienzentrum stratifiziert.
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	Es erfolgte eine zentrale Randomisierung per IVRS/IWRS. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
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 Randomisierungsliste wurde per IVRS/IWRS computergeneriert. Die Patienten wurden vom Studienarzt aufgenommen. Die Patienten wurden den beiden Behandlungsgruppen gemäß der computergenerierten Zufallsfolge (IVRS/IWRS) zugeteilt.
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 Run-in-Phase war einfach verblindet (nur die Patienten waren verblindet). Die Behandlungsphase war doppelt verblindet: a) Die Patienten waren verblindet. b) Die Studienärzte waren verblindet. c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten (CEC), waren verblindet. Die Verblindung wurde mit der per IVRS/IWRS computergenerierten Zufallsfolge vorgenommen. Eine notfallmäßige Entblindung des Studienarztes bei unerwünschten Ereignissen wurde nur dann vorgenommen, wenn das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wohlergehen des Patienten von der Kenntnis der Behandlungszuteilung abhing. Dies erfolgte durch ein IVRS/IWRS und wurde entsprechend dokumentiert.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Patienten erhielten die Studienmedikation Dulaglutid 1,5 mg oder Placebo jeweils in Form von Fertigspritzen mit flüssigen Inhalt zur 1 x wöchentlichen subkutanen Injektion.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulation Die Analysen zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte wurden in der Intention-to-treat (ITT)-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten. Time-to-event-Endpunkte Der primäre Wirksamkeitsendpunkt sowie die sekundären Endpunkte zur Wirksamkeit sind Time-to-event-Endpunkte. Die Time-to-event-Endpunkte wurden nach Kaplan-Meier (KM) geschätzt. Ein Cox Proportional Hazard Regressions-Modell mit Behandlung als festem Effekt wurde verwendet, um das Hazard Ratio (HR) von Dulaglutid versus Placebo und das 95%-Konfidenzintervall zu ermitteln. Der Vergleich der Behandlungsarme basierte auf dem p-Wert aus dem Cox-Modell. Für jede Behandlungsgruppe wurden die KM-Schätzer der jeweiligen Überlebenskurve generiert. Anzahlen und Anteile der Patienten mit Ereignis werden zusammen mit dem p-Wert des Behandlungsvergleichs berichtet. Verbundene Ereigniszeiten wurden nach der exakten Methode berücksichtigt. Bei CEC-adjustierten Outcomes wurde die Inzidenzdichte in Form von Ereignissen pro 100 Patientenjahre des Follow-up für jede Behandlungsgruppe berechnet. Danach wurde die absolute Risikodifferenz (ARD) durch Subtraktion der Inzidenzdichte in der Dulaglutid-Gruppe von derjenigen in der Placebo-Gruppe ermittelt. Diese Analysen erfolgten nur bei statistisch signifikantem p-Wert aus dem Cox-Modell. Dichotome Endpunkte (diskrete Variable) Die präspezifizierten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse als Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit repräsentieren dichotome Endpunkte (diskrete Variable) ebenso wie weitere Daten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zur Sicherheit/Verträglichkeit (Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen nach MedDRA Version 21.0, Art und Häufigkeit von Begleitmedikation, bestimmte Labordaten) und die Inzidenz von jeglichen Frakturen (weiterer Endpunkt zur Wirksamkeit). Die Inzidenz jedes einzelnen präspezifizierten unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse wurde mittels Anzahl und prozentualen Anteil pro Behandlungsgruppe ermittelt. Zusätzlich wurde die Inzidenzdichte in Form von Ereignissen pro 100 Patientenjahre des Follow-up für jede Behandlungsgruppe berechnet. Die Bewertung des Vergleichs der Behandlungsgruppen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test (erwartete Häufigkeit mindestens 5 in mindestens 80% der Zellen); andernfalls mit Fisher's exaktem Test. Im Fall von schwerer Hypoglykämie wurde zusätzlich die Zeit bis zum Auftreten der ersten schweren Hypoglykämie mit einem Cox-Modell analysiert, und mit einer KM-Kurve dargestellt. Die Inzidenz der einzelnen weiteren Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit sowie von jeglichen Frakturen wurde ebenfalls anhand der Anzahl und des prozentualen Anteils pro Behandlungsgruppe ermittelt und zusammen mit dem Stichprobenumfang dargestellt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen beruhte auf Pearsons Chi-Quadrat-Test (s. o.) oder Fisher's exaktem Test. Im Fall von mindestens 10 Patienten pro Outcome wurde jeweils das relative Risiko inkl. 95%-Konfidenzintervall ermittelt. Kontinuierliche Endpunkte Bei den weiteren Endpunkten zur Wirksamkeit handelt es sich um kontinuierliche Endpunkte wie bei den Labordaten als weitere Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit. Für kontinuierliche Endpunkte, die der Annahme einer Normalverteilung folgten, wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) herangezogen, um die Veränderung gegenüber Baseline zu analysieren. Das MMRM-Modell enthielt Behandlung, Visite sowie die Behandlungs-Visite-Interaktion als feste Effekte, den Wert bei Baseline als Kovariate und den Patienten als Zufallseffekt. Die Ergebnisdarstellung umfasst Stichprobenumfang, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median sowie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		das 10. und 90. Perzentil des aktuellen Wertes und der Veränderung gegenüber Baseline. Vom Modell nach der Methode der kleinsten Quadrate abgeleiteter Durchschnitt (least-squares Mean, LS Mean) und Standardfehler (SE) der Veränderung gegenüber Baseline werden ebenso berichtet. Der Vergleich der Behandlungsarme wird anhand der mittleren Differenz (LS Mean difference), des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes dargestellt. Labordaten wurden ebenfalls mit einem MMRM-Modell analysiert, und zwar entweder als Veränderung gegenüber Baseline oder auf Basis logarithmisch transformierter Daten oder mit nichtparametrischen Methoden. Im letzten Fall werden p-Werte nach dem Wilcoxon-Rangsummentest für den Unterschied zwischen Dulaglutid und Placebo berichtet. Bei kontinuierlichen Endpunkten, welche die Annahme der Normalverteilung verletzen, wurde der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet. Der Vergleich der Behandlungsarme wurde anhand des p-Wertes und Veränderungen innerhalb eines Behandlungsarmes wurden anhand des p-Wertes aus dem Vorzeichenrangtest bewertet. Die Ergebnisdarstellung umfasst Anzahl der Patienten, Median sowie das 25. und 75. Perzentil. Zusätzlich wird der Hodges-Lehman-Schätzer für den Unterschied der Behandlungsgruppen berichtet. Signifikanzniveau und multiple Vergleiche Alle Tests der Behandlungseffekte wurden mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt, und Konfidenzintervalle wurden mit einem 2-seitigen Vertrauensbereich von 95% berechnet, sofern nicht anders angegeben. Anpassungen für multiple Vergleiche wurden bei den Analysen des primären und der sekundären Wirksamkeitsendpunkte vorgenommen, um den Fehler 1. Art (α) mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 einzuhalten. Für das wiederholte Testen des primären Wirksamkeitsendpunktes via Interimsanalyse und endgültige Analyse wurde das Verfahren von O'Brien und Fleming (α-Verbrauchsfunktion) verwendet. Für die Analysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse ein graphischer Ansatz herangezogen mit einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		sequentiell ablehnenden Bonferroni-Prozedur für multiples Testen. <i>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</i> Bei der Analyse des Endpunktes „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“ wurde Dulaglutid in dem Fall als verschieden von Placebo betrachtet, wenn der 2-seitige p-Wert $<0,0467$ betrug (Signifikanzniveau nach Adjustierung für die Interimsanalyse mit einem 2-seitigen p-Wert von 0,009). Überlegenheit von Dulaglutid wurde erklärt, wenn die obere Grenze des 95,33%-Konfidenzintervalls der Hazard Ratio unter 1,0 war (nach Adjustierung für die Interimsanalyse). <i>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</i> Wenn Überlegenheit von Dulaglutid beim primären Wirksamkeitsendpunkt erreicht war, wurde das 2-seitige Signifikanzniveau (α) von insgesamt 0,0467 verwendet, um zunächst die einzelnen MACE-3-Komponenten mit jeweils folgendem zugehörigen α zu analysieren: • Zeit bis zum Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses mit $\alpha = 0,03269$ • Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt mit $\alpha = 0,0070$ • Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall mit $\alpha = 0,0070$ Wenn die jeweilige Nullhypothese bei den einzelnen MACE-3-Komponenten nicht zurückgewiesen werden konnte, endete das hierarchische Testverfahren und es wurde bei keinen weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunkten auf Signifikanz von Unterschieden getestet. Im anderen Fall wird bei den übrigen sekundären Wirksamkeitsendpunkten (siehe Item 6a) mit dem dann jeweils verbleibenden α auf Signifikanz von Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen getestet. <i>Subgruppenanalysen</i> Eine weitere Ausnahme vom 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 bilden die Subgruppenanalysen mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,10 (siehe Item 12b). Wegen der hohen Anzahl an Subgruppen wurden alle Subgruppenanalysen als exploratorisch betrachtet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen <i>Präspezifizierte Subgruppen</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Folgende Subgruppenvariablen waren präspezifiziert: • Geschlecht (männlich, weiblich) • Altersgruppe (< Median, ≥ Median) • Diabetesdauer (<5 Jahre, 5 bis <10 Jahre, ≥10 Jahre) • BMI (< Median, ≥ Median) • Baseline-HbA_{1c}-Wert (< Median, ≥ Median) • Geographische Region (USA/Kanada, Südamerika, Europa inkl. Südafrika, Asien-Pazifik) • Vorgegangenes kardiovaskuläres Ereignis (ja, nein) <i>Zusätzliche Subgruppen</i> Zusätzlich zu den präspezifizierten Subgruppen wurden folgende klinisch relevante Baseline-Charakteristika und Risikofaktoren jeweils endpunktspezifisch als Subgruppenvariablen herangezogen: • Vorgegangener Myokardinfarkt (ja, nein) • Vorgegangener Schlaganfall oder vorangegangene transitorische ischämische Attacke (ja, nein) • Vorgegangene Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris (ja, nein) • Erkrankung der Karotiden oder anderer Arterien (ja, nein) • Vorgegangene koronare Revaskularisation (ja, nein) • Bestehende Mikro- oder Makroalbuminurie (ja, nein) • Gegenwärtiger Tabakkonsum (ja, nein) • Alkoholmissbrauch (ja, nein) • Bluthochdruck (ja, nein) • Hyperlipidämie (ja, nein) • Einnahme von Acetylsalicylsäure (ja, nein) • Einnahme eines Betablockers (ja, nein) • Einnahme eines Kalziumkanalblockers (ja, nein) • Einnahme eines ACE-Hemmers oder Sartans (ja, nein) • Einnahme eines Diuretikums (ja, nein) • Vorhofflimmern in der Vorgeschichte (ja, nein)

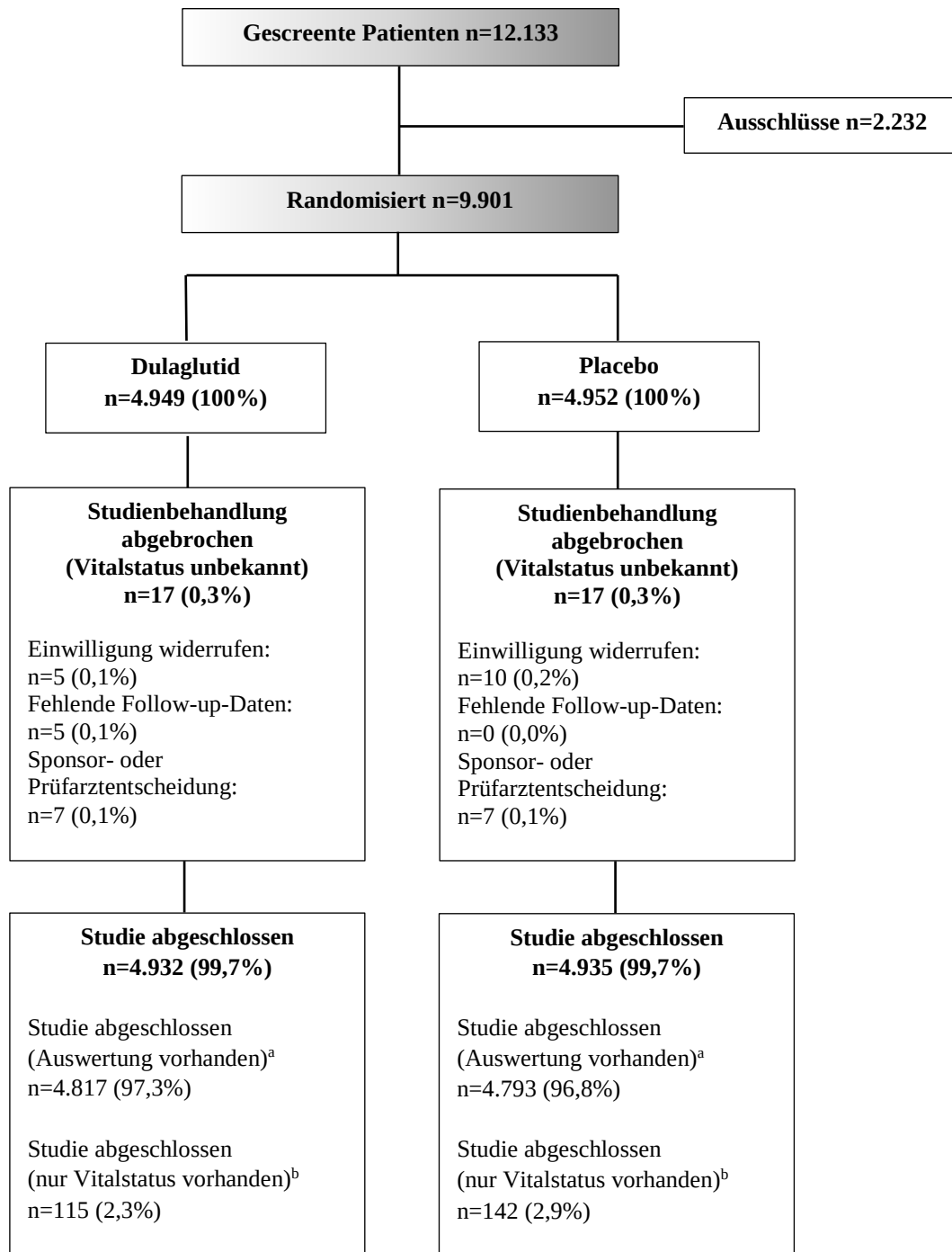
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anwendung eines Antithrombotikums außer Acetylsalicylsäure (ja, nein) <i>Methodik der Subgruppenanalysen</i> Die Subgruppenanalysen wurden jeweils in der ITT-Population durchgeführt, und zwar wenn bei den Time-to-event-Endpunkten (TTE) mindestens 50 Ereignisse aufgetreten waren. Alle Interaktionstests zwischen Behandlung und Subgruppen wurden mit einem 2-seitigen α-Niveau von 0,10 mittels eines Interaktionsterms im Cox Regressions-Modell durchgeführt. Wegen der hohen Anzahl an Subgruppen ist die Wahrscheinlichkeit, mindestens 1 statistisch signifikante Interaktion allein aufgrund von Zufall zu beobachten, nicht trivial. Daher wurden alle Subgruppenanalysen als exploratorisch betrachtet. <i>Untersuchte Endpunkte</i> Für folgende Endpunkte wurden jeweils alle präspezifizierten und endpunktspezifisch zusätzliche Subgruppenanalysen durchgeführt: • <i>Primärer Wirksamkeitsendpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (MACE-3) (Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall)“</i> ohne die zusätzlichen Subgruppen „Erkrankung der Karotiden oder anderer Arterien“, „Alkoholmissbrauch“, „Vorhofflimmern in der Vorgeschichte“. • <i>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt „Zeit bis zum Auftreten von nicht-tödlichem Myokardinfarkt“</i> ohne die zusätzlichen Subgruppen „Vorangegangener Schlaganfall oder vorangegangene transitorische ischämische Attacke“, „Erkrankung der Karotiden oder anderer Arterien“, „Bestehende Mikro- oder Makroalbuminurie“, „Alkoholmissbrauch“, „Vorhofflimmern in der Vorgeschichte“. • <i>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt „Zeit bis zum Auftreten von nicht-tödlichem Schlaganfall“</i> ohne die zusätzlichen Subgruppen „Vorangegangene koronare Revaskularisation“, „Bestehende Mikro- oder Makroalbuminurie“.

		Adjustierte Analysen Für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (MACE-3) (Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall)“ wurde eine Risiko-adjustierte Analyse durchgeführt. Hierzu wurden folgende klinisch relevante Baseline-Charakteristika und Risikofaktoren herangezogen: • Vorangegangener Myokardinfarkt (ja, nein) • Vorangegangener Schlaganfall oder vorangegangene transitorische ischämische Attacke (ja, nein) • Vorangegangene Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris (ja, nein) • Vorangegangene koronare Revaskularisation (ja, nein) • Bestehende Mikro- oder Makroalbuminurie (ja, nein) • Gegenwärtiger Tabakkonsum (ja, nein) • Bluthochdruck (ja, nein) • Hyperlipidämie (ja, nein) • Einnahme von Aspirin (ja, nein) • Einnahme eines Betablockers (ja, nein) • Einnahme eines Kalziumkanalblockers (ja, nein) • Einnahme eines ACE-Hemmers oder Sartans (ja, nein) • Einnahme eines Diuretikums (ja, nein) • Anwendung eines Antithrombotikums außer Acetylsalicylsäure (ja, nein) Für die Risiko-adjustierte Analyse wurde ein Cox Proportional Hazard Regressions-Modell verwendet. Es werden die Hazard Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten berichtet. Sensitivitätsanalysen Für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (MACE-3) (Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall)“ sowie die Einzelkomponenten wurde eine Reihe von Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Annahmen durchgeführt, um die Stabilität der primären Ergebnisse zu untersuchen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	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	<i>Dulaglutid-Gruppe</i> (Dulaglutid 1,5 mg als 1 x wöchentliche subkutane Injektion zusätzlich zu einer SoC bestehend aus einer patientenindividuellen antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie): a) 4.949 Studienteilnehmer wurden randomisiert b) 4.943 Studienteilnehmer erhielten die geplante Behandlung mit Dulaglutid c) 4.949 Studienteilnehmer wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt. <i>Placebo-Gruppe</i> (Placebo als 1 x wöchentliche subkutane Injektion zusätzlich zur bestehenden patientenindividuellen antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie): a) 4.952 Studienteilnehmer wurden randomisiert b) 4.949 Studienteilnehmer erhielten die geplante Behandlung mit Placebo c) 4.952 Studienteilnehmer wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<i>Dulaglutid-Gruppe</i> Nach Randomisierung waren insgesamt 17 Patienten lost to follow-up, bzw. wurden ausgeschlossen: • 5 Patienten waren lost to follow-up • 12 Patienten wurden ausgeschlossen. Davon hatten 5 Patienten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme im Verlauf der Studie zurückgezogen, und 7 Patienten wurden aufgrund der Entscheidung des Sponsors ausgeschlossen. <i>Placebo-Gruppe</i> Nach Randomisierung waren keine Patienten lost to follow-up, jedoch wurden 17 Patienten ausgeschlossen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• 10 Patienten hatten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme im Verlauf der Studie zurückgezogen und wurden daher ausgeschlossen • 2 Patienten wurden aufgrund der Entscheidung des Studienarztes ausgeschlossen • 5 Patienten wurden aufgrund der Entscheidung des Sponsors ausgeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<i>Zeitraum der Studienaufnahme</i> 22.07.2011 (erster Patient eingeschlossen) 21.08.2018 (letzter Patient abgeschlossen) <i>Nachbeobachtung</i> Die geplante Behandlungsdauer lag bei etwa 84 Monaten (7 Jahre). Die tatsächliche Behandlungsdauer betrug im Median 5,2 Jahre, und der tatsächliche Follow-up nach Randomisierung (Nachbeobachtung) betrug im Median 5,4 Jahre.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die ereignisgesteuerte Studie war so lange fortzusetzen, bis etwa 1.200 Patienten ein CEC-adjudiziertes MACE-3-Ereignis erlitten hatten. Die Studie wurde regulär beendet. Die Beendigung der Studie (study close-out period) wurde eingeleitet, als abzusehen war, dass annähernd 1.175 Patienten mindestens eines der MACE-3-Ereignisse erlitten hatten.
a: Nach CONSORT 2010. ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; ALT: Alanin-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; CEC: Endpunkt-Bewertungskomitee ; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CpSup: Bedingte Wahrscheinlichkeit der Überlegenheit ; CRO: Auftragsforschungsinstitut; dL: Deziliter; DPP 4: Dipeptidyl-Peptidase-4; DSST: Digit Symbol Substitution Test; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ; EKG: Elektrokardiogramm; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; HDL: High Density Lipoprotein; HR: Hazard Ratio; IDMC: Unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee; IIEF: International Index of Erectile Function; ISAC: Unabhängiges Zentrum für statistische Analyse; ITT: Intention to Treat; IVRS/IWRS: Interaktives Sprach-/Web-Dialogsystem; kg: Kilogramm; L: Liter; LDL: Low Density Lipoprotein; m²: Quadratmeter; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MEN: Multiple endokrine Neoplasie; mg: Milligramm; mL/min/1,73 m²: Milliliter/Minute/1,73 m²; mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule; mmol: Millimol; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; mol: Mol; pg: Pikogramm; RET: Rearranged during transfection; SC: Steuerungs-Komitee; SD: Standardabweichung ; SE: Standardfehler; SoC: Standardtherapie; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; ULN: Upper Limit of Normal; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor		

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



a: MACE-Endpunkt erreicht oder non-CV-Tod während der Studie oder Auswertung des primären Endpunktes bei der letzten Visite in der Close-out-Phase

b: keine Auswertung vorhanden (siehe Punkt a), nur während der Close-out Phase festgestellter Vitalstatus vorhanden (am Leben/verstorben)

Abbildung 4-66: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

MACE: Schweres kardiovaskuläres 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. Quellspezifische 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 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Studie: **H9X-MC-GBDJ (REWIND)****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
[29]	A
[1-2,49]	B
[43-48]	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 ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie.

A-C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie.

A-C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A-C

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

☒ ja ☐ nein

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

Insgesamt konnte für 99,7% der Patienten der Vitalstatus (lebend oder verstorben) bei Studienbeendigung erfasst werden, 97,1% der Patienten hatten vollständige Daten zum primären Endpunkt. 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 doppelblind durchgeführt. 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: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie. Zudem wurden die dem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen externen Endpunkt-Bewertungskomitee 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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie. Zudem wurden die dem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen externen Endpunkt-Bewertungskomitee 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: Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie. Zudem wurden die dem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen externen Endpunkt-Bewertungskomitee 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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie. Zudem wurden die dem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse von einem verblindeten, unabhängigen externen Endpunkt-Bewertungskomitee 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: Mikrovaskuläre Folgekomplikationen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie.

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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie.

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: Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie.

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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-C

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

Die Studie war eine doppelblinde Studie.

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
Gruppeneinteilung 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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie.

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: Frakturen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie.

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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie.

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: Cholelithiasis**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie.

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
Gruppeneinteilung 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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie.

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 war eine doppelblinde Studie.

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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie.

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: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie.

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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie.

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 war eine doppelblinde Studie.

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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie.

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: Akute Pankreatitis**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie. Zudem wurden alle schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von abdominellem Schmerz und vermuteter oder bestätigter akuter oder chronischer Pankreatitis von einem unabhängigen, externen und verblindeten CEC 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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie. Zudem wurden alle schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von abdominellem Schmerz und vermuteter oder bestätigter akuter oder chronischer Pankreatitis von einem unabhängigen, externen und verblindeten CEC 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: Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie.

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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie.

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: Krebserkrankungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie. Zudem wurden weitere mit der Schilddrüse im Zusammenhang stehenden Ereignisse und Untersuchungen, welche zur Biopsie der Schilddrüse, einer Thyreoidektomie oder beidem oder zur Diagnose einer Schilddrüsenmalignität oder C-Zell-Hyperplasie führten von einem unabhängigen, externen und verblindeten CEC 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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie. Zudem wurden weitere mit der Schilddrüse im Zusammenhang stehenden Ereignisse und Untersuchungen, welche zur Biopsie der Schilddrüse, einer Thyreoidektomie oder beidem oder zur Diagnose einer Schilddrüsenmalignität oder C-Zell-Hyperplasie führten von einem unabhängigen, externen und verblindeten CEC 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: Schwere Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie.

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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie.

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: Schwerwiegende immunvermittelte und allergische/Überempfindlichkeits-Reaktionen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie.

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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie.

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: Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie.

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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie.

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: Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie.

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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie.

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: Schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie.

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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie.

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 jeglicher Ursache**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie.

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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie.

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: Kognitive Funktion mittels MoCA**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie.

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
Gruppeneinteilung 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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie.

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: Kognitive Funktion mittels DSST**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie.

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
Gruppeneinteilung 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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie.

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: Erektile Funktion mittels IIEF**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine doppelblinde Studie.

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
Gruppeneinteilung 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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Studie war eine doppelblinde Studie.

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

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: endpunktübergreifend; 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-GBDJ (REWIND)

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 (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Blood and lymphatic system disorders	406 / 4.949 (8,20)	404 / 4.952 (8,16)	1,01 [0,88;1,15] 0,934 ^b	1,01 [0,87;1,16] 0,934 ^b	0,00 [-0,01;0,01] 0,964 ^c
Cardiac disorders	1.325 / 4.949 (26,77)	1.340 / 4.952 (27,06)	0,99 [0,93;1,06] 0,748 ^b	0,99 [0,90;1,08] 0,748 ^b	-0,00 [-0,02;0,01] 0,765 ^c
Congenital, familial and genetic disorders	56 / 4.949 (1,13)	49 / 4.952 (0,99)	1,14 ^a [0,78;1,68] 0,490 ^b	1,14 ^a [0,78;1,68] 0,490 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,554 ^c
Ear and labyrinth disorders	259 / 4.949 (5,23)	267 / 4.952 (5,39)	0,97 [0,82;1,15] 0,725 ^b	0,97 [0,81;1,16] 0,725 ^b	-0,00 [-0,01;0,01] 0,759 ^c
Endocrine disorders	235 / 4.949 (4,75)	254 / 4.952 (5,13)	0,93 [0,78;1,10] 0,382 ^b	0,92 [0,77;1,11] 0,382 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,408 ^c
Eye disorders	773 / 4.949 (15,62)	781 / 4.952 (15,77)	0,99 [0,90;1,09] 0,835 ^b	0,99 [0,89;1,10] 0,835 ^b	-0,00 [-0,02;0,01] 0,857 ^c
Gastrointestinal disorders	2.346 / 4.949 (47,40)	1.689 / 4.952 (34,11)	1,39 [1,32;1,46] <0,001 ^b	1,74 [1,61;1,89] <0,001 ^b	0,13 [0,11;0,15] <0,001 ^c
General disorders and administration site conditions	862 / 4.949 (17,42)	900 / 4.952 (18,17)	0,96 [0,88;1,04] 0,325 ^b	0,95 [0,86;1,05] 0,325 ^b	-0,01 [-0,02;0,01] 0,338 ^c
Hepatobiliary disorders	385 / 4.949 (7,78)	362 / 4.952 (7,31)	1,06 [0,93;1,22] 0,377 ^b	1,07 [0,92;1,24] 0,377 ^b	0,00 [-0,01;0,02] 0,398 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Immune system disorders	80 / 4.949 (1,62)	80 / 4.952 (1,62)	1,00 [0,74;1,36] 0,997 ^b	1,00 [0,73;1,37] 0,997 ^b	0,00 [-0,00;0,00] >0,999 ^c
Infections and infestations	2.700 / 4.949 (54,56)	2.722 / 4.952 (54,97)	0,99 [0,96;1,03] 0,681 ^b	0,98 [0,91;1,06] 0,681 ^b	-0,00 [-0,02;0,02] 0,696 ^c
Injury, poisoning and procedural complications	1.121 / 4.949 (22,65)	1.141 / 4.952 (23,04)	0,98 [0,91;1,06] 0,644 ^b	0,98 [0,89;1,07] 0,644 ^b	-0,00 [-0,02;0,01] 0,661 ^c
Investigations	608 / 4.949 (12,29)	642 / 4.952 (12,96)	0,95 [0,85;1,05] 0,309 ^b	0,94 [0,84;1,06] 0,309 ^b	-0,01 [-0,02;0,01] 0,324 ^c
Metabolism and nutrition disorders	1.411 / 4.949 (28,51)	1.320 / 4.952 (26,66)	1,07 [1,00;1,14] 0,039 ^b	1,10 [1,00;1,20] 0,039 ^b	0,02 [0,00;0,04] 0,041 ^c
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1.903 / 4.949 (38,45)	1.861 / 4.952 (37,58)	1,02 [0,97;1,08] 0,372 ^b	1,04 [0,96;1,13] 0,372 ^b	0,01 [-0,01;0,03] 0,383 ^c
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	591 / 4.949 (11,94)	595 / 4.952 (12,02)	0,99 [0,89;1,11] 0,910 ^b	0,99 [0,88;1,12] 0,910 ^b	-0,00 [-0,01;0,01] 0,935 ^c
Nervous system disorders	1.601 / 4.949 (32,35)	1.529 / 4.952 (30,88)	1,05 [0,99;1,11] 0,115 ^b	1,07 [0,98;1,17] 0,115 ^b	0,01 [-0,00;0,03] 0,120 ^c
Psychiatric disorders	478 / 4.949 (9,66)	515 / 4.952 (10,40)	0,93 [0,83;1,05] 0,220 ^b	0,92 [0,81;1,05] 0,220 ^b	-0,01 [-0,02;0,00] 0,232 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Renal and urinary disorders	1.064 / 4.949 (21,50)	1.193 / 4.952 (24,09)	0,89 [0,83;0,96] 0,002 ^b	0,86 [0,79;0,95] 0,002 ^b	-0,03 [-0,04; -0,01] 0,002 ^c
Reproductive system and breast disorders	413 / 4.949 (8,35)	399 / 4.952 (8,06)	1,04 [0,91;1,18] 0,602 ^b	1,04 [0,90;1,20] 0,602 ^b	0,00 [-0,01;0,01] 0,628 ^c
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	955 / 4.949 (19,30)	935 / 4.952 (18,88)	1,02 [0,94;1,11] 0,599 ^b	1,03 [0,93;1,14] 0,599 ^b	0,00 [-0,01;0,02] 0,617 ^c
Skin and subcutaneous tissue disorders	677 / 4.949 (13,68)	759 / 4.952 (15,33)	0,89 [0,81;0,98] 0,020 ^b	0,88 [0,78;0,98] 0,020 ^b	-0,02 [-0,03; -0,00] 0,021 ^c
Vascular disorders	907 / 4.949 (18,33)	1.031 / 4.952 (20,82)	0,88 [0,81;0,95] 0,002 ^b	0,85 [0,77;0,94] 0,002 ^b	-0,02 [-0,04; -0,01] 0,002 ^c

a: Peto's Odds Ratio

b: Chi-Quadrat Test

c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat Test (Z-Test)

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;

N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko;

SoC: Standardtherapie

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

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Abdominal discomfort	63 / 4.949 (1,27)	23 / 4.952 (0,46)	2,56 ^a [1,67;3,91] <0,001 ^b	2,56 ^a [1,67;3,91] <0,001 ^b	0,01 [0,00;0,01] <0,001 ^c
Abdominal distension	122 / 4.949 (2,47)	71 / 4.952 (1,43)	1,72 [1,29;2,30] <0,001 ^b	1,74 [1,29;2,33] <0,001 ^b	0,01 [0,00;0,02] <0,001 ^c
Abdominal pain	213 / 4.949 (4,30)	182 / 4.952 (3,68)	1,17 [0,96;1,42] 0,110 ^b	1,18 [0,96;1,44] 0,110 ^b	0,01 [-0,00;0,01] 0,122 ^c
Abdominal pain upper	157 / 4.949 (3,17)	107 / 4.952 (2,16)	1,47 [1,15;1,87] 0,002 ^b	1,48 [1,16;1,90] 0,002 ^b	0,01 [0,00;0,02] 0,002 ^c
Acute coronary syndrome	56 / 4.949 (1,13)	53 / 4.952 (1,07)	1,06 [0,73;1,54] 0,770 ^b	1,06 [0,73;1,54] 0,770 ^b	0,00 [-0,00;0,00] 0,845 ^c
Acute kidney injury	90 / 4.949 (1,82)	93 / 4.952 (1,88)	0,97 [0,73;1,29] 0,826 ^b	0,97 [0,72;1,30] 0,826 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,885 ^c
Acute myocardial infarction	43 / 4.949 (0,87)	56 / 4.952 (1,13)	0,77 ^a [0,52;1,14] 0,190 ^b	0,77 ^a [0,52;1,14] 0,190 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,227 ^c
Anaemia	258 / 4.949 (5,21)	247 / 4.952 (4,99)	1,05 [0,88;1,24] 0,610 ^b	1,05 [0,88;1,25] 0,610 ^b	0,00 [-0,01;0,01] 0,643 ^c
Angina pectoris	196 / 4.949 (3,96)	188 / 4.952 (3,80)	1,04 [0,86;1,27] 0,673 ^b	1,04 [0,85;1,28] 0,673 ^b	0,00 [-0,01;0,01] 0,711 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Angina unstable	58 / 4.949 (1,17)	65 / 4.952 (1,31)	0,89 [0,63;1,27] 0,528 ^b	0,89 [0,62;1,27] 0,528 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,588 ^c
Anxiety	91 / 4.949 (1,84)	80 / 4.952 (1,62)	1,14 [0,85;1,53] 0,394 ^b	1,14 [0,84;1,54] 0,394 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,438 ^c
Arthralgia	376 / 4.949 (7,60)	393 / 4.952 (7,94)	0,96 [0,84;1,10] 0,529 ^b	0,95 [0,82;1,11] 0,529 ^b	-0,00 [-0,01;0,01] 0,554 ^c
Arthritis	82 / 4.949 (1,66)	77 / 4.952 (1,55)	1,07 [0,78;1,45] 0,687 ^b	1,07 [0,78;1,46] 0,687 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,746 ^c
Asthenia	121 / 4.949 (2,44)	85 / 4.952 (1,72)	1,42 [1,08;1,87] 0,011 ^b	1,44 [1,08;1,90] 0,011 ^b	0,01 [0,00;0,01] 0,014 ^c
Asthma	65 / 4.949 (1,31)	63 / 4.952 (1,27)	1,03 [0,73;1,46] 0,856 ^b	1,03 [0,73;1,46] 0,856 ^b	0,00 [-0,00;0,00] 0,926 ^c
Atrioventricular block first degree	57 / 4.949 (1,15)	42 / 4.952 (0,85)	1,36 ^a [0,91;2,02] 0,129 ^b	1,36 ^a [0,91;2,02] 0,129 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,156 ^c
Atrial fibrillation	259 / 4.949 (5,23)	233 / 4.952 (4,71)	1,11 [0,94;1,32] 0,227 ^b	1,12 [0,93;1,34] 0,227 ^b	0,01 [-0,00;0,01] 0,245 ^c
Back pain	452 / 4.949 (9,13)	423 / 4.952 (8,54)	1,07 [0,94;1,21] 0,300 ^b	1,08 [0,94;1,24] 0,300 ^b	0,01 [-0,01;0,02] 0,317 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Basal cell carcinoma	51 / 4.949 (1,03)	90 / 4.952 (1,82)	0,57 [0,40;0,80] <0,001 ^b	0,56 [0,40;0,79] <0,001 ^b	-0,01 [-0,01; -0,00] 0,001 ^c
Bundle branch block left	60 / 4.949 (1,21)	67 / 4.952 (1,35)	0,90 [0,63;1,27] 0,534 ^b	0,89 [0,63;1,27] 0,534 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,594 ^c
Bundle branch block right	54 / 4.949 (1,09)	66 / 4.952 (1,33)	0,82 [0,57;1,17] 0,272 ^b	0,82 [0,57;1,17] 0,272 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,314 ^c
Benign prostatic hyperplasia ^d	161 / 2.643 (6,09)	153 / 2.669 (5,73)	1,06 [0,86;1,32] 0,579 ^b	1,07 [0,85;1,34] 0,579 ^b	0,00 [-0,01;0,02] 0,619 ^c
Blood glucose increased	55 / 4.949 (1,11)	75 / 4.952 (1,51)	0,73 [0,52;1,04] 0,078 ^b	0,73 [0,51;1,04] 0,078 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,094 ^c
Bronchitis	419 / 4.949 (8,47)	428 / 4.952 (8,64)	0,98 [0,86;1,11] 0,753 ^b	0,98 [0,85;1,13] 0,753 ^b	-0,00 [-0,01;0,01] 0,781 ^c
Bursitis	65 / 4.949 (1,31)	64 / 4.952 (1,29)	1,02 [0,72;1,43] 0,927 ^b	1,02 [0,72;1,44] 0,927 ^b	0,00 [-0,00;0,00] 0,997 ^c
Cardiac failure chronic	39 / 4.949 (0,79)	52 / 4.952 (1,05)	0,75 ^a [0,50;1,13] 0,172 ^b	0,75 ^a [0,50;1,13] 0,172 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,207 ^c
Cardiac failure congestive	57 / 4.949 (1,15)	69 / 4.952 (1,39)	0,83 [0,58;1,17] 0,284 ^b	0,82 [0,58;1,17] 0,284 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,326 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Cardiac failure	122 / 4.949 (2,47)	177 / 4.952 (3,57)	0,69 [0,55;0,87] 0,001 ^b	0,68 [0,54;0,86] 0,001 ^b	-0,01 [-0,02; -0,00] 0,002 ^c
Carpal tunnel syndrome	76 / 4.949 (1,54)	47 / 4.952 (0,95)	1,61 ^a [1,13;2,30] 0,008 ^b	1,61 ^a [1,13;2,30] 0,008 ^b	0,01 [0,00;0,01] 0,011 ^c
Cataract	376 / 4.949 (7,60)	391 / 4.952 (7,90)	0,96 [0,84;1,10] 0,579 ^b	0,96 [0,83;1,11] 0,579 ^b	-0,00 [-0,01;0,01] 0,605 ^c
Cellulitis	107 / 4.949 (2,16)	136 / 4.952 (2,75)	0,79 [0,61;1,01] 0,060 ^b	0,78 [0,61;1,01] 0,060 ^b	-0,01 [-0,01;0,00] 0,070 ^c
Cholelithiasis	138 / 4.949 (2,79)	120 / 4.952 (2,42)	1,15 [0,90;1,46] 0,254 ^b	1,16 [0,90;1,48] 0,254 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,281 ^c
Chronic kidney disease	122 / 4.949 (2,47)	142 / 4.952 (2,87)	0,86 [0,68;1,09] 0,214 ^b	0,86 [0,67;1,09] 0,214 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,238 ^c
Chronic gastritis	54 / 4.949 (1,09)	37 / 4.952 (0,75)	1,46 ^a [0,97;2,20] 0,073 ^b	1,46 ^a [0,97;2,20] 0,073 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,091 ^c
Chronic obstructive pulmonary disease	103 / 4.949 (2,08)	92 / 4.952 (1,86)	1,12 [0,85;1,48] 0,424 ^b	1,12 [0,85;1,49] 0,424 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,467 ^c
Conjunctivitis	73 / 4.949 (1,48)	79 / 4.952 (1,60)	0,92 [0,67;1,27] 0,626 ^b	0,92 [0,67;1,27] 0,626 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,686 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Constipation	364 / 4.949 (7,36)	213 / 4.952 (4,30)	1,71 [1,45;2,02] <0,001 ^b	1,77 [1,48;2,10] <0,001 ^b	0,03 [0,02;0,04] <0,001 ^c
Contusion	133 / 4.949 (2,69)	122 / 4.952 (2,46)	1,09 [0,86;1,39] 0,482 ^b	1,09 [0,85;1,40] 0,482 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,523 ^c
Coronary artery disease	109 / 4.949 (2,20)	107 / 4.952 (2,16)	1,02 [0,78;1,33] 0,887 ^b	1,02 [0,78;1,34] 0,887 ^b	0,00 [-0,01;0,01] 0,942 ^c
Cough	240 / 4.949 (4,85)	256 / 4.952 (5,17)	0,94 [0,79;1,11] 0,465 ^b	0,93 [0,78;1,12] 0,465 ^b	-0,00 [-0,01;0,01] 0,494 ^c
Cystitis	85 / 4.949 (1,72)	70 / 4.952 (1,41)	1,22 [0,89;1,66] 0,223 ^b	1,22 [0,89;1,68] 0,223 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,255 ^c
Decreased appetite	326 / 4.949 (6,59)	105 / 4.952 (2,12)	3,11 [2,50;3,86] <0,001 ^b	3,26 [2,60;4,07] <0,001 ^b	0,04 [0,04;0,05] <0,001 ^c
Dehydration	64 / 4.949 (1,29)	39 / 4.952 (0,79)	1,63 ^a [1,11;2,41] 0,013 ^b	1,63 ^a [1,11;2,41] 0,013 ^b	0,01 [0,00;0,01] 0,017 ^c
Depression	145 / 4.949 (2,93)	158 / 4.952 (3,19)	0,92 [0,74;1,15] 0,451 ^b	0,92 [0,73;1,15] 0,451 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,487 ^c
Diabetic nephropathy	126 / 4.949 (2,55)	157 / 4.952 (3,17)	0,80 [0,64;1,01] 0,062 ^b	0,80 [0,63;1,01] 0,062 ^b	-0,01 [-0,01;0,00] 0,071 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Diabetic neuropathy	213 / 4.949 (4,30)	231 / 4.952 (4,66)	0,92 [0,77;1,11] 0,386 ^b	0,92 [0,76;1,11] 0,386 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,413 ^c
Diabetic retinopathy	126 / 4.949 (2,55)	122 / 4.952 (2,46)	1,03 [0,81;1,32] 0,793 ^b	1,03 [0,80;1,33] 0,793 ^b	0,00 [-0,01;0,01] 0,843 ^c
Diarrhoea	671 / 4.949 (13,56)	442 / 4.952 (8,93)	1,52 [1,36;1,70] <0,001 ^b	1,60 [1,41;1,82] <0,001 ^b	0,05 [0,03;0,06] <0,001 ^c
Diverticulum	50 / 4.949 (1,01)	39 / 4.952 (0,79)	1,28 ^a [0,85;1,95] 0,240 ^b	1,28 ^a [0,85;1,95] 0,240 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,286 ^c
Diverticulum intestinal	51 / 4.949 (1,03)	43 / 4.952 (0,87)	1,19 ^a [0,79;1,78] 0,405 ^b	1,19 ^a [0,79;1,78] 0,405 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,466 ^c
Dizziness	327 / 4.949 (6,61)	298 / 4.952 (6,02)	1,10 [0,94;1,28] 0,228 ^b	1,10 [0,94;1,30] 0,228 ^b	0,01 [-0,00;0,02] 0,244 ^c
Dyslipidaemia	86 / 4.949 (1,74)	87 / 4.952 (1,76)	0,99 [0,74;1,33] 0,942 ^b	0,99 [0,73;1,34] 0,942 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] >0,999 ^c
Dyspepsia	292 / 4.949 (5,90)	148 / 4.952 (2,99)	1,97 [1,63;2,40] <0,001 ^b	2,04 [1,66;2,49] <0,001 ^b	0,03 [0,02;0,04] <0,001 ^c
Dyspnoea exertional	53 / 4.949 (1,07)	51 / 4.952 (1,03)	1,04 [0,71;1,52] 0,841 ^b	1,04 [0,71;1,53] 0,841 ^b	0,00 [-0,00;0,00] 0,919 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Dyspnoea	126 / 4.949 (2,55)	136 / 4.952 (2,75)	0,93 [0,73;1,18] 0,534 ^b	0,93 [0,72;1,18] 0,534 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,576 ^c
Ear infection	42 / 4.949 (0,85)	54 / 4.952 (1,09)	0,78 ^a [0,52;1,16] 0,220 ^b	0,78 ^a [0,52;1,16] 0,220 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,261 ^c
Eczema	51 / 4.949 (1,03)	47 / 4.952 (0,95)	1,09 ^a [0,73;1,62] 0,682 ^b	1,09 ^a [0,73;1,62] 0,682 ^b	0,00 [-0,00;0,00] 0,758 ^c
Epistaxis	51 / 4.949 (1,03)	42 / 4.952 (0,85)	1,22 ^a [0,81;1,83] 0,347 ^b	1,22 ^a [0,81;1,83] 0,347 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,403 ^c
Erectile dysfunction ^d	48 / 2.643 (1,82)	54 / 2.669 (2,02)	0,90 [0,61;1,32] 0,582 ^b	0,90 [0,60;1,33] 0,582 ^b	-0,00 [-0,01;0,01] 0,653 ^c
Eructation	104 / 4.949 (2,10)	10 / 4.952 (0,20)	5,31 ^a [3,67;7,68] <0,001 ^b	5,31 ^a [3,67;7,68] <0,001 ^b	0,02 [0,01;0,02] <0,001 ^c
Fall	237 / 4.949 (4,79)	252 / 4.952 (5,09)	0,94 [0,79;1,12] 0,491 ^b	0,94 [0,78;1,13] 0,491 ^b	-0,00 [-0,01;0,01] 0,521 ^c
Fatigue	179 / 4.949 (3,62)	143 / 4.952 (2,89)	1,25 [1,01;1,55] 0,041 ^b	1,26 [1,01;1,58] 0,041 ^b	0,01 [0,00;0,01] 0,047 ^c
Flatulence	85 / 4.949 (1,72)	50 / 4.952 (1,01)	1,70 [1,20;2,41] 0,002 ^b	1,71 [1,21;2,44] 0,002 ^b	0,01 [0,00;0,01] 0,003 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Gastritis	154 / 4.949 (3,11)	131 / 4.952 (2,65)	1,18 [0,93;1,48] 0,165 ^b	1,18 [0,93;1,50] 0,165 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,184 ^c
Gastroenteritis	191 / 4.949 (3,86)	131 / 4.952 (2,65)	1,46 [1,17;1,82] <0,001 ^b	1,48 [1,18;1,85] <0,001 ^b	0,01 [0,01;0,02] <0,001 ^c
Gastrooesophageal reflux disease	166 / 4.949 (3,35)	126 / 4.952 (2,54)	1,32 [1,05;1,66] 0,017 ^b	1,33 [1,05;1,68] 0,017 ^b	0,01 [0,00;0,01] 0,020 ^c
Glaucoma	56 / 4.949 (1,13)	62 / 4.952 (1,25)	0,90 [0,63;1,29] 0,581 ^b	0,90 [0,63;1,30] 0,581 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,646 ^c
Glycosylated haemoglobin increased	96 / 4.949 (1,94)	151 / 4.952 (3,05)	0,64 [0,49;0,82] <0,001 ^b	0,63 [0,49;0,81] <0,001 ^b	-0,01 [-0,02; -0,00] <0,001 ^c
Goitre	42 / 4.949 (0,85)	50 / 4.952 (1,01)	0,84 ^a [0,56;1,27] 0,404 ^b	0,84 ^a [0,56;1,27] 0,404 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,465 ^c
Gout	109 / 4.949 (2,20)	113 / 4.952 (2,28)	0,97 [0,74;1,25] 0,790 ^b	0,96 [0,74;1,26] 0,790 ^b	-0,00 [-0,01;0,01] 0,842 ^c
Haematuria	71 / 4.949 (1,43)	70 / 4.952 (1,41)	1,01 [0,73;1,41] 0,930 ^b	1,02 [0,73;1,42] 0,930 ^b	0,00 [-0,00;0,00] 0,997 ^c
Headache	326 / 4.949 (6,59)	290 / 4.952 (5,86)	1,12 [0,97;1,31] 0,132 ^b	1,13 [0,96;1,33] 0,132 ^b	0,01 [-0,00;0,02] 0,143 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Haemorrhoids	94 / 4.949 (1,90)	76 / 4.952 (1,53)	1,24 [0,92;1,67] 0,163 ^b	1,24 [0,92;1,69] 0,163 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,187 ^c
Hepatic steatosis	144 / 4.949 (2,91)	134 / 4.952 (2,71)	1,08 [0,85;1,36] 0,540 ^b	1,08 [0,85;1,37] 0,540 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,581 ^c
Herpes zoster	103 / 4.949 (2,08)	94 / 4.952 (1,90)	1,10 [0,83;1,45] 0,514 ^b	1,10 [0,83;1,46] 0,514 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,562 ^c
Hiatus hernia	59 / 4.949 (1,19)	40 / 4.952 (0,81)	1,47 ^a [0,99;2,19] 0,055 ^b	1,47 ^a [0,99;2,19] 0,055 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,069 ^c
Hyperglycaemia	199 / 4.949 (4,02)	372 / 4.952 (7,51)	0,54 [0,45;0,63] <0,001 ^b	0,52 [0,43;0,62] <0,001 ^b	-0,03 [-0,04; -0,03] <0,001 ^c
Hyperkalaemia	48 / 4.949 (0,97)	56 / 4.952 (1,13)	0,86 ^a [0,58;1,26] 0,432 ^b	0,86 ^a [0,58;1,26] 0,432 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,492 ^c
Hyperlipidaemia	38 / 4.949 (0,77)	53 / 4.952 (1,07)	0,72 ^a [0,47;1,08] 0,115 ^b	0,72 ^a [0,47;1,08] 0,115 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,141 ^c
Hypertension	363 / 4.949 (7,33)	455 / 4.952 (9,19)	0,80 [0,70;0,91] <0,001 ^b	0,78 [0,68;0,90] <0,001 ^b	-0,02 [-0,03; -0,01] <0,001 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Hypertensive crisis	32 / 4.949 (0,65)	55 / 4.952 (1,11)	0,59 ^a [0,38;0,90] 0,013 ^b	0,59 ^a [0,38;0,90] 0,013 ^b	-0,00 [-0,01; -0,00] 0,018 ^c
Hypertriglyceridaemia	42 / 4.949 (0,85)	55 / 4.952 (1,11)	0,76 ^a [0,51;1,14] 0,186 ^b	0,76 ^a [0,51;1,14] 0,186 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,222 ^c
Hyperuricaemia	76 / 4.949 (1,54)	82 / 4.952 (1,66)	0,93 [0,68;1,26] 0,633 ^b	0,93 [0,68;1,27] 0,633 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,691 ^c
Hypoaesthesia	68 / 4.949 (1,37)	70 / 4.952 (1,41)	0,97 [0,70;1,35] 0,867 ^b	0,97 [0,69;1,36] 0,867 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,935 ^c
Hypoglycaemia	459 / 4.949 (9,27)	411 / 4.952 (8,30)	1,12 [0,98;1,27] 0,087 ^b	1,13 [0,98;1,30] 0,087 ^b	0,01 [-0,00;0,02] 0,093 ^c
Hypotension	85 / 4.949 (1,72)	67 / 4.952 (1,35)	1,27 [0,92;1,74] 0,140 ^b	1,27 [0,92;1,76] 0,140 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,164 ^c
Hypothyroidism	96 / 4.949 (1,94)	113 / 4.952 (2,28)	0,85 [0,65;1,11] 0,236 ^b	0,85 [0,64;1,12] 0,236 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,265 ^c
Influenza	374 / 4.949 (7,56)	411 / 4.952 (8,30)	0,91 [0,80;1,04] 0,171 ^b	0,90 [0,78;1,05] 0,171 ^b	-0,01 [-0,02;0,00] 0,183 ^c
Insomnia	127 / 4.949 (2,57)	121 / 4.952 (2,44)	1,05 [0,82;1,34] 0,696 ^b	1,05 [0,82;1,35] 0,696 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,744 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Intervertebral disc protrusion	55 / 4.949 (1,11)	72 / 4.952 (1,45)	0,76 [0,54;1,08] 0,130 ^b	0,76 [0,54;1,08] 0,130 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,154 ^c
Iron deficiency anaemia	52 / 4.949 (1,05)	55 / 4.952 (1,11)	0,95 [0,65;1,38] 0,773 ^b	0,95 [0,65;1,38] 0,773 ^b	-0,00 [-0,00;0,00] 0,848 ^c
Laceration	62 / 4.949 (1,25)	56 / 4.952 (1,13)	1,11 [0,77;1,59] 0,576 ^b	1,11 [0,77;1,60] 0,576 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,641 ^c
Large intestine polyp	103 / 4.949 (2,08)	81 / 4.952 (1,64)	1,27 [0,95;1,70] 0,101 ^b	1,28 [0,95;1,71] 0,101 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,117 ^c
Left ventricular hypertrophy	77 / 4.949 (1,56)	79 / 4.952 (1,60)	0,98 [0,71;1,33] 0,875 ^b	0,97 [0,71;1,34] 0,875 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,939 ^c
Ligament sprain	85 / 4.949 (1,72)	69 / 4.952 (1,39)	1,23 [0,90;1,69] 0,192 ^b	1,24 [0,90;1,70] 0,192 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,222 ^c
Limb injury	70 / 4.949 (1,41)	86 / 4.952 (1,74)	0,81 [0,60;1,11] 0,198 ^b	0,81 [0,59;1,12] 0,198 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,228 ^c
Localised infection	51 / 4.949 (1,03)	56 / 4.952 (1,13)	0,91 [0,62;1,33] 0,629 ^b	0,91 [0,62;1,33] 0,629 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,700 ^c
Lower respiratory tract infection	81 / 4.949 (1,64)	83 / 4.952 (1,68)	0,98 [0,72;1,32] 0,878 ^b	0,98 [0,72;1,33] 0,878 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,940 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Microalbuminuria	232 / 4.949 (4,69)	259 / 4.952 (5,23)	0,90 [0,75;1,07] 0,214 ^b	0,89 [0,74;1,07] 0,214 ^b	-0,01 [-0,01;0,00] 0,231 ^c
Mitral valve incompetence	96 / 4.949 (1,94)	105 / 4.952 (2,12)	0,91 [0,70;1,20] 0,524 ^b	0,91 [0,69;1,21] 0,524 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,572 ^c
Musculoskeletal chest pain	55 / 4.949 (1,11)	56 / 4.952 (1,13)	0,98 [0,68;1,42] 0,927 ^b	0,98 [0,68;1,43] 0,927 ^b	-0,00 [-0,00;0,00] >0,999 ^c
Musculoskeletal pain	174 / 4.949 (3,52)	161 / 4.952 (3,25)	1,08 [0,88;1,34] 0,466 ^b	1,08 [0,87;1,35] 0,466 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,501 ^c
Myalgia	97 / 4.949 (1,96)	110 / 4.952 (2,22)	0,88 [0,67;1,16] 0,363 ^b	0,88 [0,67;1,16] 0,363 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,402 ^c
Myocardial infarction	52 / 4.949 (1,05)	46 / 4.952 (0,93)	1,13 ^a [0,76;1,69] 0,540 ^b	1,13 ^a [0,76;1,69] 0,540 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,610 ^c
Myocardial ischaemia	65 / 4.949 (1,31)	77 / 4.952 (1,55)	0,84 [0,61;1,17] 0,312 ^b	0,84 [0,60;1,17] 0,312 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,354 ^c
Muscle spasms	139 / 4.949 (2,81)	148 / 4.952 (2,99)	0,94 [0,75;1,18] 0,593 ^b	0,94 [0,74;1,19] 0,593 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,635 ^c
Nasopharyngitis	564 / 4.949 (11,40)	535 / 4.952 (10,80)	1,05 [0,94;1,18] 0,348 ^b	1,06 [0,94;1,20] 0,348 ^b	0,01 [-0,01;0,02] 0,365 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Nausea	737 / 4.949 (14,89)	271 / 4.952 (5,47)	2,72 [2,38;3,11] <0,001 ^b	3,02 [2,61;3,50] <0,001 ^b	0,09 [0,08;0,11] <0,001 ^c
Neck pain	66 / 4.949 (1,33)	74 / 4.952 (1,49)	0,89 [0,64;1,24] 0,498 ^b	0,89 [0,64;1,24] 0,498 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,554 ^c
Nephrolithiasis	116 / 4.949 (2,34)	111 / 4.952 (2,24)	1,05 [0,81;1,35] 0,734 ^b	1,05 [0,80;1,36] 0,734 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,785 ^c
Neuropathy peripheral	80 / 4.949 (1,62)	72 / 4.952 (1,45)	1,11 [0,81;1,52] 0,511 ^b	1,11 [0,81;1,53] 0,511 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,565 ^c
Non-cardiac chest pain	114 / 4.949 (2,30)	129 / 4.952 (2,61)	0,88 [0,69;1,13] 0,332 ^b	0,88 [0,68;1,14] 0,332 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,366 ^c
Oedema peripheral	187 / 4.949 (3,78)	243 / 4.952 (4,91)	0,77 [0,64;0,93] 0,006 ^b	0,76 [0,63;0,92] 0,006 ^b	-0,01 [-0,02; -0,00] 0,007 ^c
Onychomycosis	59 / 4.949 (1,19)	78 / 4.952 (1,58)	0,76 [0,54;1,06] 0,103 ^b	0,75 [0,54;1,06] 0,103 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,122 ^c
Osteoarthritis	438 / 4.949 (8,85)	399 / 4.952 (8,06)	1,10 [0,96;1,25] 0,156 ^b	1,11 [0,96;1,28] 0,156 ^b	0,01 [-0,00;0,02] 0,167 ^c
Osteoporosis	50 / 4.949 (1,01)	54 / 4.952 (1,09)	0,93 [0,63;1,36] 0,696 ^b	0,93 [0,63;1,36] 0,696 ^b	-0,00 [-0,00;0,00] 0,770 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Pain in extremity	262 / 4.949 (5,29)	246 / 4.952 (4,97)	1,07 [0,90;1,26] 0,462 ^b	1,07 [0,89;1,28] 0,462 ^b	0,00 [-0,01;0,01] 0,490 ^c
Palpitations	69 / 4.949 (1,39)	50 / 4.952 (1,01)	1,38 [0,96;1,98] 0,079 ^b	1,39 [0,96;2,00] 0,079 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,096 ^c
Paraesthesia	62 / 4.949 (1,25)	64 / 4.952 (1,29)	0,97 [0,69;1,37] 0,860 ^b	0,97 [0,68;1,38] 0,860 ^b	-0,00 [-0,00;0,00] 0,931 ^c
Peripheral arterial occlusive disease	78 / 4.949 (1,58)	90 / 4.952 (1,82)	0,87 [0,64;1,17] 0,352 ^b	0,87 [0,64;1,17] 0,352 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,394 ^c
Peripheral swelling	60 / 4.949 (1,21)	77 / 4.952 (1,55)	0,78 [0,56;1,09] 0,145 ^b	0,78 [0,55;1,09] 0,145 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,170 ^c
Peripheral venous disease	36 / 4.949 (0,73)	53 / 4.952 (1,07)	0,68 ^a [0,45;1,03] 0,071 ^b	0,68 ^a [0,45;1,03] 0,071 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,089 ^c
Pharyngitis	83 / 4.949 (1,68)	95 / 4.952 (1,92)	0,87 [0,65;1,17] 0,366 ^b	0,87 [0,65;1,17] 0,366 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,408 ^c
Pneumonia	262 / 4.949 (5,29)	291 / 4.952 (5,88)	0,90 [0,77;1,06] 0,207 ^b	0,90 [0,75;1,06] 0,207 ^b	-0,01 [-0,01;0,00] 0,223 ^c
Prostatitis ^d	28 / 2.643 (1,06)	24 / 2.669 (0,90)	1,18 ^a [0,68;2,04] 0,553 ^b	1,18 ^a [0,68;2,04] 0,553 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,650 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Proteinuria	65 / 4.949 (1,31)	65 / 4.952 (1,31)	1,00 [0,71;1,41] 0,997 ^b	1,00 [0,71;1,41] 0,997 ^b	0,00 [-0,00;0,00] >0,999 ^c
Pruritus	52 / 4.949 (1,05)	69 / 4.952 (1,39)	0,75 [0,53;1,08] 0,121 ^b	0,75 [0,52;1,08] 0,121 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,144 ^c
Rash	73 / 4.949 (1,48)	93 / 4.952 (1,88)	0,79 [0,58;1,06] 0,118 ^b	0,78 [0,57;1,07] 0,118 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,138 ^c
Renal cyst	95 / 4.949 (1,92)	93 / 4.952 (1,88)	1,02 [0,77;1,36] 0,880 ^b	1,02 [0,77;1,36] 0,880 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,938 ^c
Renal failure	73 / 4.949 (1,48)	88 / 4.952 (1,78)	0,83 [0,61;1,13] 0,235 ^b	0,83 [0,61;1,13] 0,235 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,268 ^c
Renal impairment	43 / 4.949 (0,87)	60 / 4.952 (1,21)	0,72 ^a [0,49;1,06] 0,093 ^b	0,72 ^a [0,49;1,06] 0,093 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,114 ^c
Respiratory tract infection	59 / 4.949 (1,19)	62 / 4.952 (1,25)	0,95 [0,67;1,36] 0,786 ^b	0,95 [0,66;1,36] 0,786 ^b	-0,00 [-0,00;0,00] 0,857 ^c
Respiratory tract infection viral	63 / 4.949 (1,27)	55 / 4.952 (1,11)	1,15 [0,80;1,64] 0,457 ^b	1,15 [0,80;1,65] 0,457 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,515 ^c
Rib fracture	43 / 4.949 (0,87)	53 / 4.952 (1,07)	0,81 ^a [0,54;1,21] 0,306 ^b	0,81 ^a [0,54;1,21] 0,306 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,358 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Rotator cuff syndrome	56 / 4.949 (1,13)	52 / 4.952 (1,05)	1,08 [0,74;1,57] 0,696 ^b	1,08 [0,74;1,58] 0,696 ^b	0,00 [-0,00;0,00] 0,769 ^c
Sciatica	107 / 4.949 (2,16)	108 / 4.952 (2,18)	0,99 [0,76;1,29] 0,949 ^b	0,99 [0,76;1,30] 0,949 ^b	-0,00 [-0,01;0,01] >0,999 ^c
Sinus bradycardia	37 / 4.949 (0,75)	55 / 4.952 (1,11)	0,67 ^a [0,45;1,02] 0,060 ^b	0,67 ^a [0,45;1,02] 0,060 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,075 ^c
Sinusitis	116 / 4.949 (2,34)	128 / 4.952 (2,58)	0,91 [0,71;1,16] 0,439 ^b	0,90 [0,70;1,17] 0,439 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,479 ^c
Skin ulcer	95 / 4.949 (1,92)	98 / 4.952 (1,98)	0,97 [0,73;1,28] 0,831 ^b	0,97 [0,73;1,29] 0,831 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,888 ^c
Sleep apnoea syndrome	62 / 4.949 (1,25)	61 / 4.952 (1,23)	1,02 [0,72;1,45] 0,925 ^b	1,02 [0,71;1,45] 0,925 ^b	0,00 [-0,00;0,00] 0,997 ^c
Spinal osteoarthritis	113 / 4.949 (2,28)	142 / 4.952 (2,87)	0,80 [0,62;1,02] 0,067 ^b	0,79 [0,62;1,02] 0,067 ^b	-0,01 [-0,01;0,00] 0,076 ^c
Spinal pain	58 / 4.949 (1,17)	39 / 4.952 (0,79)	1,49 ^a [1,00;2,22] 0,052 ^b	1,49 ^a [1,00;2,22] 0,052 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,066 ^c
Syncope	98 / 4.949 (1,98)	81 / 4.952 (1,64)	1,21 [0,90;1,62] 0,198 ^b	1,21 [0,90;1,63] 0,198 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,226 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Tendonitis	53 / 4.949 (1,07)	56 / 4.952 (1,13)	0,95 [0,65;1,38] 0,775 ^b	0,95 [0,65;1,38] 0,775 ^b	-0,00 [-0,00;0,00] 0,850 ^c
Tricuspid valve incompetence	57 / 4.949 (1,15)	54 / 4.952 (1,09)	1,06 [0,73;1,53] 0,772 ^b	1,06 [0,73;1,54] 0,772 ^b	0,00 [-0,00;0,00] 0,846 ^c
Upper respiratory tract infection	370 / 4.949 (7,48)	412 / 4.952 (8,32)	0,90 [0,79;1,03] 0,120 ^b	0,89 [0,77;1,03] 0,120 ^b	-0,01 [-0,02;0,00] 0,129 ^c
Urinary incontinence	40 / 4.949 (0,81)	56 / 4.952 (1,13)	0,71 ^a [0,48;1,07] 0,101 ^b	0,71 ^a [0,48;1,07] 0,101 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,125 ^c
Urinary tract infection	594 / 4.949 (12,00)	553 / 4.952 (11,17)	1,07 [0,96;1,20] 0,194 ^b	1,08 [0,96;1,23] 0,194 ^b	0,01 [-0,00;0,02] 0,205 ^c
Ventricular extrasystoles	46 / 4.949 (0,93)	58 / 4.952 (1,17)	0,79 ^a [0,54;1,17] 0,238 ^b	0,79 ^a [0,54;1,17] 0,238 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,280 ^c
Vertigo	112 / 4.949 (2,26)	117 / 4.952 (2,36)	0,96 [0,74;1,24] 0,742 ^b	0,96 [0,74;1,24] 0,742 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,793 ^c
Viral infection	60 / 4.949 (1,21)	57 / 4.952 (1,15)	1,05 [0,73;1,51] 0,778 ^b	1,05 [0,73;1,52] 0,778 ^b	0,00 [-0,00;0,00] 0,850 ^c
Vitamin D deficiency	58 / 4.949 (1,17)	55 / 4.952 (1,11)	1,06 [0,73;1,52] 0,774 ^b	1,06 [0,73;1,53] 0,774 ^b	0,00 [-0,00;0,00] 0,847 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Vomiting	330 / 4.949 (6,67)	159 / 4.952 (3,21)	2,08 [1,73;2,50] <0,001 ^b	2,15 [1,77;2,61] <0,001 ^b	0,03 [0,03;0,04] <0,001 ^c
Weight decreased	100 / 4.949 (2,02)	53 / 4.952 (1,07)	1,89 [1,36;2,63] <0,001 ^b	1,91 [1,36;2,67] <0,001 ^b	0,01 [0,00;0,01] <0,001 ^c

a: Peto's Odds Ratio

b: Chi-Quadrat Test

c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat Test (Z-Test)

d: Geschlechtsspezifisches Ereignis für Männer – Nenner wurde angepasst: N=2.643 (Dulaglutid), N=2.669 (Placebo)

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;

N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko;

SoC: Standardtherapie

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

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Blood and lymphatic system disorders	61 / 4.949 (1,23)	50 / 4.952 (1,01)	1,22 [0,84;1,77] 0,292 ^b	1,22 [0,84;1,78] 0,292 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,338 ^c
Cardiac disorders	566 / 4.949 (11,44)	587 / 4.952 (11,85)	0,96 [0,87;1,08] 0,518 ^b	0,96 [0,85;1,09] 0,518 ^b	-0,00 [-0,02;0,01] 0,538 ^c
Eye disorders	39 / 4.949 (0,79)	54 / 4.952 (1,09)	0,72 ^a [0,48;1,09] 0,119 ^b	0,72 ^a [0,48;1,09] 0,119 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,145 ^c
Gastrointestinal disorders	244 / 4.949 (4,93)	239 / 4.952 (4,83)	1,02 [0,86;1,22] 0,810 ^b	1,02 [0,85;1,23] 0,810 ^b	0,00 [-0,01;0,01] 0,847 ^c
General disorders and administration site conditions	90 / 4.949 (1,82)	108 / 4.952 (2,18)	0,83 [0,63;1,10] 0,198 ^b	0,83 [0,63;1,10] 0,198 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,224 ^c
Hepatobiliary disorders	119 / 4.949 (2,40)	111 / 4.952 (2,24)	1,07 [0,83;1,39] 0,590 ^b	1,07 [0,83;1,40] 0,590 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,637 ^c
Infections and infestations	489 / 4.949 (9,88)	516 / 4.952 (10,42)	0,95 [0,84;1,07] 0,374 ^b	0,94 [0,83;1,07] 0,374 ^b	-0,01 [-0,02;0,01] 0,392 ^c
Injury, poisoning and procedural complications	264 / 4.949 (5,33)	261 / 4.952 (5,27)	1,01 [0,86;1,20] 0,887 ^b	1,01 [0,85;1,21] 0,887 ^b	0,00 [-0,01;0,01] 0,923 ^c
Metabolism and nutrition disorders	173 / 4.949 (3,50)	201 / 4.952 (4,06)	0,86 [0,71;1,05] 0,142 ^b	0,86 [0,70;1,05] 0,142 ^b	-0,01 [-0,01;0,00] 0,156 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Musculoskeletal and connective tissue disorders	260 / 4.949 (5,25)	239 / 4.952 (4,83)	1,09 [0,92;1,29] 0,331 ^b	1,09 [0,91;1,31] 0,331 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,355 ^c
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	334 / 4.949 (6,75)	338 / 4.952 (6,83)	0,99 [0,85;1,14] 0,879 ^b	0,99 [0,84;1,16] 0,879 ^b	-0,00 [-0,01;0,01] 0,911 ^c
Nervous system disorders	222 / 4.949 (4,49)	251 / 4.952 (5,07)	0,88 [0,74;1,06] 0,174 ^b	0,88 [0,73;1,06] 0,174 ^b	-0,01 [-0,01;0,00] 0,189 ^c
Renal and urinary disorders	159 / 4.949 (3,21)	183 / 4.952 (3,70)	0,87 [0,71;1,07] 0,188 ^b	0,87 [0,70;1,07] 0,188 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,208 ^c
Reproductive system and breast disorders	59 / 4.949 (1,19)	41 / 4.952 (0,83)	1,44 ^a [0,97;2,13] 0,070 ^b	1,44 ^a [0,97;2,13] 0,070 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,087 ^c
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	152 / 4.949 (3,07)	180 / 4.952 (3,63)	0,84 [0,68;1,04] 0,119 ^b	0,84 [0,67;1,05] 0,119 ^b	-0,01 [-0,01;0,00] 0,133 ^c
Vascular disorders	159 / 4.949 (3,21)	174 / 4.952 (3,51)	0,91 [0,74;1,13] 0,406 ^b	0,91 [0,73;1,13] 0,406 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,438 ^c

a: Peto's Odds Ratio

b: Chi-Quadrat Test

c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat Test (Z-Test)

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;

N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko;

SoC: Standardtherapie

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

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Acute kidney injury	61 / 4.949 (1,23)	67 / 4.952 (1,35)	0,91 [0,65;1,29] 0,596 ^b	0,91 [0,64;1,29] 0,596 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,659 ^c
Acute myocardial infarction	39 / 4.949 (0,79)	53 / 4.952 (1,07)	0,74 ^a [0,49;1,11] 0,143 ^b	0,74 ^a [0,49;1,11] 0,143 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,174 ^c
Angina pectoris	56 / 4.949 (1,13)	61 / 4.952 (1,23)	0,92 [0,64;1,32] 0,644 ^b	0,92 [0,64;1,32] 0,644 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,712 ^c
Angina unstable	44 / 4.949 (0,89)	56 / 4.952 (1,13)	0,79 ^a [0,53;1,16] 0,229 ^b	0,79 ^a [0,53;1,16] 0,229 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,270 ^c
Atrial fibrillation	93 / 4.949 (1,88)	63 / 4.952 (1,27)	1,48 [1,08;2,03] 0,015 ^b	1,49 [1,08;2,05] 0,015 ^b	0,01 [0,00;0,01] 0,019 ^c
Cardiac failure	78 / 4.949 (1,58)	105 / 4.952 (2,12)	0,74 [0,56;0,99] 0,044 ^b	0,74 [0,55;0,99] 0,044 ^b	-0,01 [-0,01; -0,00] 0,053 ^c
Cholelithiasis	44 / 4.949 (0,89)	51 / 4.952 (1,03)	0,86 ^a [0,58;1,29] 0,472 ^b	0,86 ^a [0,58;1,29] 0,472 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,538 ^c
Coronary artery disease	58 / 4.949 (1,17)	59 / 4.952 (1,19)	0,98 [0,69;1,41] 0,929 ^b	0,98 [0,68;1,42] 0,929 ^b	-0,00 [-0,00;0,00] >0,999 ^c

Endpunkt	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Fall	110 / 4.949 (2,22)	124 / 4.952 (2,50)	0,89 [0,69;1,14] 0,357 ^b	0,89 [0,68;1,15] 0,357 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,392 ^c
Hyperglycaemia	46 / 4.949 (0,93)	67 / 4.952 (1,35)	0,69 ^a [0,47;1,00] 0,047 ^b	0,69 ^a [0,47;1,00] 0,047 ^b	-0,00 [-0,01; -0,00] 0,059 ^c
Hypoglycaemia	63 / 4.949 (1,27)	72 / 4.952 (1,45)	0,88 [0,63;1,22] 0,438 ^b	0,87 [0,62;1,23] 0,438 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,490 ^c
Osteoarthritis	137 / 4.949 (2,77)	110 / 4.952 (2,22)	1,25 [0,97;1,60] 0,081 ^b	1,25 [0,97;1,62] 0,081 ^b	0,01 [-0,00;0,01] 0,093 ^c
Pneumonia	135 / 4.949 (2,73)	151 / 4.952 (3,05)	0,89 [0,71;1,12] 0,340 ^b	0,89 [0,70;1,13] 0,340 ^b	-0,00 [-0,01;0,00] 0,371 ^c
Urinary tract infection	64 / 4.949 (1,29)	61 / 4.952 (1,23)	1,05 [0,74;1,49] 0,785 ^b	1,05 [0,74;1,50] 0,785 ^b	0,00 [-0,00;0,01] 0,854 ^c

a: Peto's Odds Ratio

b: Chi-Quadrat Test

c: Stetigkeits-adjustierter Chi-Quadrat Test (Z-Test)

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;

N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko;

SoC: Standardtherapie

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

System Organ Class Preferred Term*a	Placebo (N=4952) n (%)	Dulaglutide (N=4949) n (%)	p-value*b
System Organ Class = Blood and lymphatic system disorders			
Patients with >= 1 TEAE	2 (0.04)	3 (0.06)	0.687
Anaemia	1 (0.02)	1 (0.02)	
Iron deficiency anaemia	1 (0.02)	1 (0.02)	
Pancytopenia	0 (0.00)	1 (0.02)	
System Organ Class = Cardiac disorders			
Patients with >= 1 TEAE	15 (0.30)	13 (0.26)	0.706
Cardiac failure congestive	0 (0.00)	2 (0.04)	
Cardiac failure	6 (0.12)	1 (0.02)	
Angina pectoris	2 (0.04)	1 (0.02)	
Acute myocardial infarction	1 (0.02)	1 (0.02)	
Atrial fibrillation	1 (0.02)	1 (0.02)	
Acute coronary syndrome	0 (0.00)	1 (0.02)	
Angina unstable	0 (0.00)	1 (0.02)	
Atrioventricular block second degree	0 (0.00)	1 (0.02)	
Cardio-respiratory arrest	0 (0.00)	1 (0.02)	
Myocardial infarction	0 (0.00)	1 (0.02)	
Palpitations	0 (0.00)	1 (0.02)	
Ventricular tachycardia	0 (0.00)	1 (0.02)	
Arteriosclerosis coronary artery	1 (0.02)	0 (0.00)	
Bradycardia	1 (0.02)	0 (0.00)	
Cardiomyopathy	1 (0.02)	0 (0.00)	
Sinus bradycardia	1 (0.02)	0 (0.00)	

Abbreviations: Dulaglutide = dulaglutide 1.5 mg once weekly; N = total number of randomized patients in each treatment group; n = number of patients with the adverse event in each treatment group; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Columns may not add up since patients may have had more than 1 type of event, but patients are counted only once per event type.

*a: Patients may be counted in more than one category.

*b: Frequencies are analyzed using Pearson Chi-Square test if the expected counts were >= 5 in at least 80% of the cells otherwise the Fisher's Exact test was performed. P-values are presented for each system organ class and if p < 0.05 for a preferred term.

MedDRA Version 21.0

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/programs/tfl/t_socae.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/output/shared/t_socdrwdr.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/data/analysis/shared/adsl, adae

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

Adverse Events that Led to Permanent Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Intent-to-Treat Population
 H9X-MC-GBDJ, REWIND

Page 2 of 15
 02:34 12NOV2018
 PDPM

System Organ Class Preferred Term*a	Placebo (N=4952) n (%)	Dulaglutide (N=4949) n (%)	p-value*b
Tachycardia	1 (0.02)	0 (0.00)	
System Organ Class = Ear and labyrinth disorders			
Patients with >= 1 TEAE	1 (0.02)	0 (0.00)	>0.999
Vertigo	1 (0.02)	0 (0.00)	
System Organ Class = Endocrine disorders			
Patients with >= 1 TEAE	1 (0.02)	1 (0.02)	>0.999
Thyroiditis subacute	0 (0.00)	1 (0.02)	
Thyroid mass	1 (0.02)	0 (0.00)	
System Organ Class = Eye disorders			
Patients with >= 1 TEAE	0 (0.00)	1 (0.02)	0.500
Diplopia	0 (0.00)	1 (0.02)	
System Organ Class = Gastrointestinal disorders			
Patients with >= 1 TEAE	54 (1.09)	201 (4.06)	<.001
Nausea	7 (0.14)	64 (1.29)	<.001
Diarrhoea	9 (0.18)	33 (0.67)	<.001
Vomiting	4 (0.08)	31 (0.63)	<.001
Dyspepsia	2 (0.04)	12 (0.24)	0.007
Pancreatitis acute	3 (0.06)	8 (0.16)	
Abdominal distension	5 (0.10)	7 (0.14)	
Constipation	2 (0.04)	7 (0.14)	

Abbreviations: Dulaglutide = dulaglutide 1.5 mg once weekly; N = total number of randomized patients in each treatment group; n = number of patients with the adverse event in each treatment group; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Columns may not add up since patients may have had more than 1 type of event, but patients are counted only once per event type.

*a: Patients may be counted in more than one category.

*b: Frequencies are analyzed using Pearson Chi-Square test if the expected counts were >= 5 in at least 80% of the cells otherwise the Fisher's Exact test was performed. P-values are presented for each system organ class and if p < 0.05 for a preferred term.

MedDRA Version 21.0

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/programs/tfl/t_socae.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/output/shared/t_socdrwdr.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/data/analysis/shared/adsl, adae

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

Adverse Events that Led to Permanent Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Intent-to-Treat Population
 H9X-MC-GBDJ, REWIND

Page 3 of 15
 02:34 12NOV2018
 PDPM

System Organ Class Preferred Term*a	Placebo (N=4952) n (%)	Dulaglutide (N=4949) n (%)	p-value*b
Abdominal discomfort	0 (0.00)	7 (0.14)	0.008
Abdominal pain	5 (0.10)	5 (0.10)	
Gastroesophageal reflux disease	1 (0.02)	4 (0.08)	
Gastritis	0 (0.00)	4 (0.08)	
Flatulence	1 (0.02)	3 (0.06)	
Abdominal pain upper	2 (0.04)	2 (0.04)	
Gastrointestinal disorder	1 (0.02)	2 (0.04)	
Pancreatitis	1 (0.02)	2 (0.04)	
Impaired gastric emptying	0 (0.00)	2 (0.04)	
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.02)	1 (0.02)	
Breath odour	0 (0.00)	1 (0.02)	
Frequent bowel movements	0 (0.00)	1 (0.02)	
Gastric disorder	0 (0.00)	1 (0.02)	
Intestinal haemorrhage	0 (0.00)	1 (0.02)	
Megacolon	0 (0.00)	1 (0.02)	
Pancreatic disorder	0 (0.00)	1 (0.02)	
Pancreatitis chronic	0 (0.00)	1 (0.02)	
Abdominal pain lower	2 (0.04)	0 (0.00)	
Intestinal obstruction	2 (0.04)	0 (0.00)	
Colitis microscopic	1 (0.02)	0 (0.00)	
Diabetic gastroparesis	1 (0.02)	0 (0.00)	
Duodenal ulcer haemorrhage	1 (0.02)	0 (0.00)	
Faecaloma	1 (0.02)	0 (0.00)	
Haematochezia	1 (0.02)	0 (0.00)	

Abbreviations: Dulaglutide = dulaglutide 1.5 mg once weekly; N = total number of randomized patients in each treatment group; n = number of patients with the adverse event in each treatment group; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Columns may not add up since patients may have had more than 1 type of event, but patients are counted only once per event type.

*a: Patients may be counted in more than one category.

*b: Frequencies are analyzed using Pearson Chi-Square test if the expected counts were ≥ 5 in at least 80% of the cells otherwise the Fisher's Exact test was performed. P-values are presented for each system organ class and if $p < 0.05$ for a preferred term.

MedDRA Version 21.0

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/programs/tfl/t_socae.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/output/shared/t_socdrwdr.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/data/analysis/shared/adsl, adae

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

Adverse Events that Led to Permanent Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Intent-to-Treat Population
 H9X-MC-GBDJ, REWIND

Page 4 of 15
 02:34 12NOV2018
 PDPM

System Organ Class Preferred Term*a	Placebo (N=4952) n (%)	Dulaglutide (N=4949) n (%)	p-value*b
Pancreatic cyst	1 (0.02)	0 (0.00)	
System Organ Class = General disorders and administration site conditions			
Patients with >= 1 TEAE	6 (0.12)	15 (0.30)	0.049
Asthenia	1 (0.02)	2 (0.04)	
Malaise	1 (0.02)	2 (0.04)	
Oedema peripheral	1 (0.02)	2 (0.04)	
General physical health deterioration	0 (0.00)	2 (0.04)	
Injection site hypersensitivity	1 (0.02)	1 (0.02)	
Injection site pain	1 (0.02)	1 (0.02)	
Injection site erythema	0 (0.00)	1 (0.02)	
Injection site oedema	0 (0.00)	1 (0.02)	
Injection site reaction	0 (0.00)	1 (0.02)	
Metaplasia	0 (0.00)	1 (0.02)	
Peripheral swelling	0 (0.00)	1 (0.02)	
Injection site necrosis	1 (0.02)	0 (0.00)	
System Organ Class = Hepatobiliary disorders			
Patients with >= 1 TEAE	5 (0.10)	5 (0.10)	>0.999
Hepatic cirrhosis	0 (0.00)	2 (0.04)	
Cholangitis	0 (0.00)	1 (0.02)	
Cholecystitis	0 (0.00)	1 (0.02)	
Cholelithiasis	0 (0.00)	1 (0.02)	
Cholestasis	1 (0.02)	0 (0.00)	

Abbreviations: Dulaglutide = dulaglutide 1.5 mg once weekly; N = total number of randomized patients in each treatment group; n = number of patients with the adverse event in each treatment group; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Columns may not add up since patients may have had more than 1 type of event, but patients are counted only once per event type.

*a: Patients may be counted in more than one category.

*b: Frequencies are analyzed using Pearson Chi-Square test if the expected counts were >= 5 in at least 80% of the cells otherwise the Fisher's Exact test was performed. P-values are presented for each system organ class and if p < 0.05 for a preferred term.

MedDRA Version 21.0

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/programs/tfl/t_socae.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/output/shared/t_socdrwdr.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/data/analysis/shared/adsl, adae

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

Adverse Events that Led to Permanent Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Intent-to-Treat Population
 H9X-MC-GBDJ, REWIND

Page 5 of 15
 02:34 12NOV2018
 PDPM

System Organ Class Preferred Term*a	Placebo (N=4952) n (%)	Dulaglutide (N=4949) n (%)	p-value*b
Hepatitis	1 (0.02)	0 (0.00)	
Hepatomegaly	1 (0.02)	0 (0.00)	
Jaundice cholestatic	1 (0.02)	0 (0.00)	
Liver disorder	1 (0.02)	0 (0.00)	
System Organ Class = Immune system disorders			
Patients with >= 1 TEAE	1 (0.02)	1 (0.02)	>0.999
Drug hypersensitivity	0 (0.00)	1 (0.02)	
Hypersensitivity	1 (0.02)	0 (0.00)	
System Organ Class = Infections and infestations			
Patients with >= 1 TEAE	17 (0.34)	16 (0.32)	0.863
Pneumonia	6 (0.12)	4 (0.08)	
Sepsis	2 (0.04)	1 (0.02)	
Gastroenteritis	1 (0.02)	1 (0.02)	
Localised infection	1 (0.02)	1 (0.02)	
Diabetic gangrene	0 (0.00)	1 (0.02)	
Diverticulitis	0 (0.00)	1 (0.02)	
Endocarditis	0 (0.00)	1 (0.02)	
Extradural abscess	0 (0.00)	1 (0.02)	
Furuncle	0 (0.00)	1 (0.02)	
Infected skin ulcer	0 (0.00)	1 (0.02)	
Nasopharyngitis	0 (0.00)	1 (0.02)	
Postoperative wound infection	0 (0.00)	1 (0.02)	

Abbreviations: Dulaglutide = dulaglutide 1.5 mg once weekly; N = total number of randomized patients in each treatment group; n = number of patients with the adverse event in each treatment group; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Columns may not add up since patients may have had more than 1 type of event, but patients are counted only once per event type.

*a: Patients may be counted in more than one category.

*b: Frequencies are analyzed using Pearson Chi-Square test if the expected counts were >= 5 in at least 80% of the cells otherwise the Fisher's Exact test was performed. P-values are presented for each system organ class and if p < 0.05 for a preferred term.

MedDRA Version 21.0

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/programs/tfl/t_socae.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/output/shared/t_socdrwdr.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/data/analysis/shared/adsl, adae

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

Adverse Events that Led to Permanent Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Intent-to-Treat Population
 H9X-MC-GBDJ, REWIND

Page 6 of 15
 02:34 12NOV2018
 PDPM

System Organ Class Preferred Term*a	Placebo (N=4952) n (%)	Dulaglutide (N=4949) n (%)	p-value*b
Skin infection	0 (0.00)	1 (0.02)	
Appendicitis	1 (0.02)	0 (0.00)	
Perineal abscess	1 (0.02)	0 (0.00)	
Pyonephrosis	1 (0.02)	0 (0.00)	
Relapsing fever	1 (0.02)	0 (0.00)	
Staphylococcal bacteraemia	1 (0.02)	0 (0.00)	
Urinary tract infection	1 (0.02)	0 (0.00)	
Wound infection	1 (0.02)	0 (0.00)	
System Organ Class = Injury, poisoning and procedural complications			
Patients with >= 1 TEAE	9 (0.18)	8 (0.16)	0.809
Fall	2 (0.04)	1 (0.02)	
Subdural haematoma	1 (0.02)	1 (0.02)	
Burns second degree	0 (0.00)	1 (0.02)	
Cranio cerebral injury	0 (0.00)	1 (0.02)	
Femur fracture	0 (0.00)	1 (0.02)	
Multiple injuries	0 (0.00)	1 (0.02)	
Subarachnoid haemorrhage	0 (0.00)	1 (0.02)	
Thoracic vertebral fracture	0 (0.00)	1 (0.02)	
Hip fracture	4 (0.08)	0 (0.00)	
Humerus fracture	1 (0.02)	0 (0.00)	
Pelvic fracture	1 (0.02)	0 (0.00)	

System Organ Class = Investigations

Abbreviations: Dulaglutide = dulaglutide 1.5 mg once weekly; N = total number of randomized patients in each treatment group; n = number of patients with the adverse event in each treatment group; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Columns may not add up since patients may have had more than 1 type of event, but patients are counted only once per event type.

*a: Patients may be counted in more than one category.

*b: Frequencies are analyzed using Pearson Chi-Square test if the expected counts were >= 5 in at least 80% of the cells otherwise the Fisher's Exact test was performed. P-values are presented for each system organ class and if p < 0.05 for a preferred term.

MedDRA Version 21.0

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/programs/tfl/t_socae.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/output/shared/t_socdrwdr.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/data/analysis/shared/adsl, adae

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

Adverse Events that Led to Permanent Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Intent-to-Treat Population
 H9X-MC-GBDJ, REWIND

Page 7 of 15
 02:34 12NOV2018
 PDPM

System Organ Class Preferred Term*a	Placebo (N=4952) n (%)	Dulaglutide (N=4949) n (%)	p-value*b
Patients with >= 1 TEAE	14 (0.28)	10 (0.20)	0.414
Weight decreased	5 (0.10)	5 (0.10)	
Lipase increased	2 (0.04)	3 (0.06)	
Blood creatinine increased	2 (0.04)	1 (0.02)	
Glomerular filtration rate decreased	2 (0.04)	1 (0.02)	
Blood glucose increased	1 (0.02)	0 (0.00)	
Glycosylated haemoglobin increased	1 (0.02)	0 (0.00)	
Hepatic enzyme increased	1 (0.02)	0 (0.00)	
System Organ Class = Metabolism and nutrition disorders			
Patients with >= 1 TEAE	14 (0.28)	27 (0.55)	0.042
Decreased appetite	2 (0.04)	15 (0.30)	0.002
Hypoglycaemia	0 (0.00)	5 (0.10)	0.031
Hyperglycaemia	8 (0.16)	2 (0.04)	
Obesity	2 (0.04)	2 (0.04)	
Cachexia	0 (0.00)	1 (0.02)	
Electrolyte imbalance	0 (0.00)	1 (0.02)	
Food intolerance	0 (0.00)	1 (0.02)	
Gout	1 (0.02)	0 (0.00)	
Type 2 diabetes mellitus	1 (0.02)	0 (0.00)	
System Organ Class = Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Patients with >= 1 TEAE	1 (0.02)	3 (0.06)	0.375
Muscular weakness	0 (0.00)	2 (0.04)	

Abbreviations: Dulaglutide = dulaglutide 1.5 mg once weekly; N = total number of randomized patients in each treatment group; n = number of patients with the adverse event in each treatment group; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Columns may not add up since patients may have had more than 1 type of event, but patients are counted only once per event type.

*a: Patients may be counted in more than one category.

*b: Frequencies are analyzed using Pearson Chi-Square test if the expected counts were >= 5 in at least 80% of the cells otherwise the Fisher's Exact test was performed. P-values are presented for each system organ class and if p < 0.05 for a preferred term.

MedDRA Version 21.0

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/programs/tfl/t_socae.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/output/shared/t_socdrwdr.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/data/analysis/shared/adsl, adae

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

Adverse Events that Led to Permanent Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Intent-to-Treat Population
 H9X-MC-GBDJ, REWIND

Page 8 of 15
 02:34 12NOV2018
 PDPM

System Organ Class Preferred Term*a	Placebo (N=4952) n (%)	Dulaglutide (N=4949) n (%)	p-value*b
Spinal pain	0 (0.00)	1 (0.02)	
Myalgia	1 (0.02)	0 (0.00)	
System Organ Class = Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)			
Patients with >= 1 TEAE	73 (1.47)	62 (1.25)	0.342
Pancreatic carcinoma	2 (0.04)	5 (0.10)	
Lung adenocarcinoma	2 (0.04)	4 (0.08)	
Breast cancer	3 (0.06)	3 (0.06)	
Adenocarcinoma gastric	3 (0.06)	2 (0.04)	
Adenocarcinoma of colon	2 (0.04)	2 (0.04)	
Gastric cancer	2 (0.04)	2 (0.04)	
Pancreatic carcinoma metastatic	2 (0.04)	2 (0.04)	
Plasma cell myeloma	2 (0.04)	2 (0.04)	
Lung neoplasm malignant	1 (0.02)	2 (0.04)	
Ovarian epithelial cancer	0 (0.00)	2 (0.04)	
Prostate cancer	4 (0.08)	1 (0.02)	
Brain neoplasm	3 (0.06)	1 (0.02)	
Hepatocellular carcinoma	3 (0.06)	1 (0.02)	
Colon cancer	2 (0.04)	1 (0.02)	
Squamous cell carcinoma of lung	2 (0.04)	1 (0.02)	
Endometrial cancer	1 (0.02)	1 (0.02)	
Metastatic neoplasm	1 (0.02)	1 (0.02)	
Rectal adenocarcinoma	1 (0.02)	1 (0.02)	
Adenocarcinoma	0 (0.00)	1 (0.02)	

Abbreviations: Dulaglutide = dulaglutide 1.5 mg once weekly; N = total number of randomized patients in each treatment group; n = number of patients with the adverse event in each treatment group; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Columns may not add up since patients may have had more than 1 type of event, but patients are counted only once per event type.

*a: Patients may be counted in more than one category.

*b: Frequencies are analyzed using Pearson Chi-Square test if the expected counts were >= 5 in at least 80% of the cells otherwise the Fisher's Exact test was performed. P-values are presented for each system organ class and if p < 0.05 for a preferred term.

MedDRA Version 21.0

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/programs/tfl/t_socae.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/output/shared/t_socdrwdr.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/data/analysis/shared/adsl, adae

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

Adverse Events that Led to Permanent Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Intent-to-Treat Population
 H9X-MC-GBDJ, REWIND

Page 9 of 15
 02:34 12NOV2018
 PDPM

System Organ Class Preferred Term*a	Placebo (N=4952) n (%)	Dulaglutide (N=4949) n (%)	p-value*b
B-cell lymphoma	0 (0.00)	1 (0.02)	
B-cell small lymphocytic lymphoma	0 (0.00)	1 (0.02)	
Bone cancer	0 (0.00)	1 (0.02)	
Brain neoplasm malignant	0 (0.00)	1 (0.02)	
Bronchial carcinoma	0 (0.00)	1 (0.02)	
Carcinoid tumour pulmonary	0 (0.00)	1 (0.02)	
Clear cell renal cell carcinoma	0 (0.00)	1 (0.02)	
Colorectal cancer	0 (0.00)	1 (0.02)	
Colorectal cancer metastatic	0 (0.00)	1 (0.02)	
Gallbladder squamous cell carcinoma	0 (0.00)	1 (0.02)	
Hepatic angiosarcoma	0 (0.00)	1 (0.02)	
Laryngeal squamous cell carcinoma	0 (0.00)	1 (0.02)	
Meningioma	0 (0.00)	1 (0.02)	
Metastases to liver	0 (0.00)	1 (0.02)	
Neoplasm prostate	0 (0.00)	1 (0.02)	
Oesophageal carcinoma	0 (0.00)	1 (0.02)	
Oesophageal squamous cell carcinoma	0 (0.00)	1 (0.02)	
Pancreatic neoplasm	0 (0.00)	1 (0.02)	
Papillary thyroid cancer	0 (0.00)	1 (0.02)	
Prostate cancer recurrent	0 (0.00)	1 (0.02)	
Renal cancer	0 (0.00)	1 (0.02)	
Small cell lung cancer	0 (0.00)	1 (0.02)	
Squamous cell carcinoma of the vagina	0 (0.00)	1 (0.02)	
Thyroid adenoma	0 (0.00)	1 (0.02)	

Abbreviations: Dulaglutide = dulaglutide 1.5 mg once weekly; N = total number of randomized patients in each treatment group; n = number of patients with the adverse event in each treatment group; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Columns may not add up since patients may have had more than 1 type of event, but patients are counted only once per event type.

*a: Patients may be counted in more than one category.

*b: Frequencies are analyzed using Pearson Chi-Square test if the expected counts were ≥ 5 in at least 80% of the cells otherwise the Fisher's Exact test was performed. P-values are presented for each system organ class and if $p < 0.05$ for a preferred term.

MedDRA Version 21.0

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/programs/tfl/t_socae.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/output/shared/t_socdrwdr.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/data/analysis/shared/adsl, adae

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

Adverse Events that Led to Permanent Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Intent-to-Treat Population
 H9X-MC-GBDJ, REWIND

Page 10 of 15
 02:34 12NOV2018
 PDPM

System Organ Class Preferred Term*a	Placebo (N=4952) n (%)	Dulaglutide (N=4949) n (%)	p-value*b
Thyroid cancer	0 (0.00)	1 (0.02)	
Transitional cell carcinoma	0 (0.00)	1 (0.02)	
Tumour of ampulla of vater	0 (0.00)	1 (0.02)	
Bladder cancer	2 (0.04)	0 (0.00)	
Endometrial adenocarcinoma	2 (0.04)	0 (0.00)	
Hepatic cancer	2 (0.04)	0 (0.00)	
Neuroendocrine carcinoma	2 (0.04)	0 (0.00)	
Oesophageal adenocarcinoma	2 (0.04)	0 (0.00)	
Renal cell carcinoma	2 (0.04)	0 (0.00)	
Renal neoplasm	2 (0.04)	0 (0.00)	
Anal squamous cell carcinoma	1 (0.02)	0 (0.00)	
Bile duct adenocarcinoma	1 (0.02)	0 (0.00)	
Bladder cancer recurrent	1 (0.02)	0 (0.00)	
Bladder transitional cell carcinoma	1 (0.02)	0 (0.00)	
Cholangiocarcinoma	1 (0.02)	0 (0.00)	
Colon neoplasm	1 (0.02)	0 (0.00)	
Diffuse large b-cell lymphoma	1 (0.02)	0 (0.00)	
Gastrointestinal stromal cancer	1 (0.02)	0 (0.00)	
Hepatic cancer metastatic	1 (0.02)	0 (0.00)	
Hepatic neoplasm	1 (0.02)	0 (0.00)	
Invasive ductal breast carcinoma	1 (0.02)	0 (0.00)	
Lung cancer metastatic	1 (0.02)	0 (0.00)	
Lung neoplasm	1 (0.02)	0 (0.00)	
Mesothelioma malignant	1 (0.02)	0 (0.00)	

Abbreviations: Dulaglutide = dulaglutide 1.5 mg once weekly; N = total number of randomized patients in each treatment group; n = number of patients with the adverse event in each treatment group; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Columns may not add up since patients may have had more than 1 type of event, but patients are counted only once per event type.

*a: Patients may be counted in more than one category.

*b: Frequencies are analyzed using Pearson Chi-Square test if the expected counts were ≥ 5 in at least 80% of the cells otherwise the Fisher's Exact test was performed. P-values are presented for each system organ class and if $p < 0.05$ for a preferred term.

MedDRA Version 21.0

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/programs/tfl/t_socae.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/output/shared/t_socdrwdr.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/data/analysis/shared/adsl, adae

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

Adverse Events that Led to Permanent Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Intent-to-Treat Population
 H9X-MC-GBDJ, REWIND

Page 11 of 15
 02:34 12NOV2018
 PDPM

System Organ Class Preferred Term*a	Placebo (N=4952) n (%)	Dulaglutide (N=4949) n (%)	p-value*b
Metastases to central nervous system	1 (0.02)	0 (0.00)	
Metastases to pleura	1 (0.02)	0 (0.00)	
Neuroendocrine tumour	1 (0.02)	0 (0.00)	
Non-hodgkin's lymphoma	1 (0.02)	0 (0.00)	
Non-small cell lung cancer stage iv	1 (0.02)	0 (0.00)	
Ovarian cancer stage iii	1 (0.02)	0 (0.00)	
Prostate cancer metastatic	1 (0.02)	0 (0.00)	
Rectal cancer	1 (0.02)	0 (0.00)	
Throat cancer	1 (0.02)	0 (0.00)	
System Organ Class = Nervous system disorders			
Patients with >= 1 TEAE	30 (0.61)	22 (0.44)	0.267
Headache	1 (0.02)	3 (0.06)	
Dizziness	3 (0.06)	2 (0.04)	
Cerebrovascular accident	0 (0.00)	2 (0.04)	
Dementia	6 (0.12)	1 (0.02)	
Cognitive disorder	4 (0.08)	1 (0.02)	
Dementia alzheimer's type	3 (0.06)	1 (0.02)	
Vascular dementia	2 (0.04)	1 (0.02)	
Memory impairment	1 (0.02)	1 (0.02)	
Amnesia	0 (0.00)	1 (0.02)	
Disturbance in attention	0 (0.00)	1 (0.02)	
Hypoglycaemic unconsciousness	0 (0.00)	1 (0.02)	
Hyposmia	0 (0.00)	1 (0.02)	

Abbreviations: Dulaglutide = dulaglutide 1.5 mg once weekly; N = total number of randomized patients in each treatment group; n = number of patients with the adverse event in each treatment group; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Columns may not add up since patients may have had more than 1 type of event, but patients are counted only once per event type.

*a: Patients may be counted in more than one category.

*b: Frequencies are analyzed using Pearson Chi-Square test if the expected counts were >= 5 in at least 80% of the cells otherwise the Fisher's Exact test was performed. P-values are presented for each system organ class and if p < 0.05 for a preferred term.

MedDRA Version 21.0

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/programs/tfl/t_socae.sas
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/output/shared/t_socdrwdr.rtf
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/data/analysis/shared/adsl, adae

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

Adverse Events that Led to Permanent Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Intent-to-Treat Population
 H9X-MC-GBDJ, REWIND

Page 12 of 15
 02:34 12NOV2018
 PDPM

System Organ Class Preferred Term*a	Placebo (N=4952) n (%)	Dulaglutide (N=4949) n (%)	p-value*b
Ischaemic stroke	0 (0.00)	1 (0.02)	
Polyneuropathy	0 (0.00)	1 (0.02)	
Sciatica	0 (0.00)	1 (0.02)	
Senile dementia	0 (0.00)	1 (0.02)	
Transient ischaemic attack	0 (0.00)	1 (0.02)	
Tremor	0 (0.00)	1 (0.02)	
Cerebral infarction	1 (0.02)	0 (0.00)	
Epilepsy	1 (0.02)	0 (0.00)	
Guillain-barre syndrome	1 (0.02)	0 (0.00)	
Hemiparesis	1 (0.02)	0 (0.00)	
Hydrocephalus	1 (0.02)	0 (0.00)	
Ischaemic cerebral infarction	1 (0.02)	0 (0.00)	
Lacunar stroke	1 (0.02)	0 (0.00)	
Paraesthesia	1 (0.02)	0 (0.00)	
Parkinson's disease	1 (0.02)	0 (0.00)	
Peroneal nerve palsy	1 (0.02)	0 (0.00)	
System Organ Class = Psychiatric disorders			
Patients with >= 1 TEAE	6 (0.12)	4 (0.08)	0.754
Anxiety	0 (0.00)	1 (0.02)	
Confusional state	0 (0.00)	1 (0.02)	
Major depression	0 (0.00)	1 (0.02)	
Suicidal ideation	0 (0.00)	1 (0.02)	
Depression	2 (0.04)	0 (0.00)	

Abbreviations: Dulaglutide = dulaglutide 1.5 mg once weekly; N = total number of randomized patients in each treatment group; n = number of patients with the adverse event in each treatment group; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Columns may not add up since patients may have had more than 1 type of event, but patients are counted only once per event type.

*a: Patients may be counted in more than one category.

*b: Frequencies are analyzed using Pearson Chi-Square test if the expected counts were >= 5 in at least 80% of the cells otherwise the Fisher's Exact test was performed. P-values are presented for each system organ class and if p < 0.05 for a preferred term.

MedDRA Version 21.0

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/programs/tfl/t_socae.sas
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/output/shared/t_socdrwdr.rtf
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/data/analysis/shared/adsl, adae

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

Adverse Events that Led to Permanent Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Intent-to-Treat Population
 H9X-MC-GBDJ, REWIND

Page 13 of 15
 02:34 12NOV2018
 PDPM

System Organ Class Preferred Term*a	Placebo (N=4952) n (%)	Dulaglutide (N=4949) n (%)	p-value*b
Delirium	1 (0.02)	0 (0.00)	
Hypomania	1 (0.02)	0 (0.00)	
Libido decreased	1 (0.02)	0 (0.00)	
Stress	1 (0.02)	0 (0.00)	
System Organ Class = Renal and urinary disorders			
Patients with >= 1 TEAE	28 (0.57)	22 (0.44)	0.396
Renal failure	9 (0.18)	6 (0.12)	
Renal impairment	2 (0.04)	6 (0.12)	
Chronic kidney disease	4 (0.08)	3 (0.06)	
End stage renal disease	3 (0.06)	3 (0.06)	
Acute kidney injury	5 (0.10)	2 (0.04)	
Azotaemia	0 (0.00)	1 (0.02)	
Proteinuria	0 (0.00)	1 (0.02)	
Diabetic nephropathy	2 (0.04)	0 (0.00)	
Microalbuminuria	2 (0.04)	0 (0.00)	
Renal cyst	1 (0.02)	0 (0.00)	
System Organ Class = Reproductive system and breast disorders			
Patients with >= 1 TEAE	0 (0.00)	3 (0.06)	0.125
Erectile dysfunction	0 (0.00)	2 (0.04)	
Female genital tract fistula	0 (0.00)	1 (0.02)	

System Organ Class = Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Abbreviations: Dulaglutide = dulaglutide 1.5 mg once weekly; N = total number of randomized patients in each treatment group; n = number of patients with the adverse event in each treatment group; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Columns may not add up since patients may have had more than 1 type of event, but patients are counted only once per event type.

*a: Patients may be counted in more than one category.

*b: Frequencies are analyzed using Pearson Chi-Square test if the expected counts were >= 5 in at least 80% of the cells otherwise the Fisher's Exact test was performed. P-values are presented for each system organ class and if p < 0.05 for a preferred term.

MedDRA Version 21.0

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/programs/tfl/t_socae.sas
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/output/shared/t_socdrwdr.rtf
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/data/analysis/shared/adsl, adae

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

Adverse Events that Led to Permanent Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Intent-to-Treat Population
 H9X-MC-GBDJ, REWIND

Page 14 of 15
 02:34 12NOV2018
 PDPM

System Organ Class Preferred Term*a	Placebo (N=4952) n (%)	Dulaglutide (N=4949) n (%)	p-value*b
Patients with >= 1 TEAE	7 (0.14)	5 (0.10)	0.564
Pleural effusion	0 (0.00)	2 (0.04)	
Dyspnoea	3 (0.06)	1 (0.02)	
Pulmonary mass	0 (0.00)	1 (0.02)	
Respiratory distress	0 (0.00)	1 (0.02)	
Respiratory failure	2 (0.04)	0 (0.00)	
Chronic obstructive pulmonary disease	1 (0.02)	0 (0.00)	
Pulmonary oedema	1 (0.02)	0 (0.00)	
System Organ Class = Skin and subcutaneous tissue disorders			
Patients with >= 1 TEAE	12 (0.24)	8 (0.16)	0.371
Rash	1 (0.02)	1 (0.02)	
Skin lesion	1 (0.02)	1 (0.02)	
Alopecia	0 (0.00)	1 (0.02)	
Dermatitis	0 (0.00)	1 (0.02)	
Diabetic foot	0 (0.00)	1 (0.02)	
Pruritus	0 (0.00)	1 (0.02)	
Swelling face	0 (0.00)	1 (0.02)	
Urticaria	0 (0.00)	1 (0.02)	
Hyperhidrosis	2 (0.04)	0 (0.00)	
Skin ulcer	2 (0.04)	0 (0.00)	
Cold sweat	1 (0.02)	0 (0.00)	
Dermatitis allergic	1 (0.02)	0 (0.00)	
Diabetic neuropathic ulcer	1 (0.02)	0 (0.00)	

Abbreviations: Dulaglutide = dulaglutide 1.5 mg once weekly; N = total number of randomized patients in each treatment group; n = number of patients with the adverse event in each treatment group; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Columns may not add up since patients may have had more than 1 type of event, but patients are counted only once per event type.

*a: Patients may be counted in more than one category.

*b: Frequencies are analyzed using Pearson Chi-Square test if the expected counts were >= 5 in at least 80% of the cells otherwise the Fisher's Exact test was performed. P-values are presented for each system organ class and if p < 0.05 for a preferred term.

MedDRA Version 21.0

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/programs/tfl/t_socae.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/output/shared/t_socdrwdr.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/data/analysis/shared/adsl, adae

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

Adverse Events that Led to Permanent Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Intent-to-Treat Population
 H9X-MC-GBDJ, REWIND

Page 15 of 15
 02:34 12NOV2018
 PDPM

System Organ Class Preferred Term*a	Placebo (N=4952) n (%)	Dulaglutide (N=4949) n (%)	p-value*b
Erythema	1 (0.02)	0 (0.00)	
Pruritus generalised	1 (0.02)	0 (0.00)	
Rash vesicular	1 (0.02)	0 (0.00)	
System Organ Class = Vascular disorders			
Patients with >= 1 TEAE	2 (0.04)	4 (0.08)	0.453
Hypertension	1 (0.02)	1 (0.02)	
Aortic aneurysm	0 (0.00)	1 (0.02)	
Peripheral artery stenosis	0 (0.00)	1 (0.02)	
Peripheral vascular disorder	0 (0.00)	1 (0.02)	
Hot flush	1 (0.02)	0 (0.00)	

Abbreviations: Dulaglutide = dulaglutide 1.5 mg once weekly; N = total number of randomized patients in each treatment group; n = number of patients with the adverse event in each treatment group; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Columns may not add up since patients may have had more than 1 type of event, but patients are counted only once per event type.

*a: Patients may be counted in more than one category.

*b: Frequencies are analyzed using Pearson Chi-Square test if the expected counts were >= 5 in at least 80% of the cells otherwise the Fisher's Exact test was performed. P-values are presented for each system organ class and if p < 0.05 for a preferred term.

MedDRA Version 21.0

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/programs/tfl/t_socae.sas

Output Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/output/shared/t_socdrwdr.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbdj/final/data/analysis/shared/adsl, adae

