

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

Semaglutid (Rybelsus[®]/Ozempic[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4 C

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	8
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	9
4.2 Methodik	13
4.2.1 Fragestellung	13
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	16
4.2.3 Informationsbeschaffung	20
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	20
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	20
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	21
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	23
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	24
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	24
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	26
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	26
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	26
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	27
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	28
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	29
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	30
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	32
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	45
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	47
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	48
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	50
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	53
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	53
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	54
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	58

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	60
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	61
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	61
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	61
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	61
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	62
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	62
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	64
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	64
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	65
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	65
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	66
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	67
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	67
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	68
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	68
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	69
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	69
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	69
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	70
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	70
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	70
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	71
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	71
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	71
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	72
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	73
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	73
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	73
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	73
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	73
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	74
4.6	Referenzliste.....	75
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		77
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		82
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		84
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		87

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 168
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 171

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung	11
Tabelle 4-2: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung	16
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	56
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-16: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	59
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	59
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	62
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	62
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	62
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	63
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	63

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	66
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	67
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	67
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	67
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	70
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	70
Tabelle 4-29: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	73
Tabelle 4-30: Suchstrategie für RCT in Medline	78
Tabelle 4-31: Suchstrategie für RCT in EMBASE	79
Tabelle 4-32: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries.....	80
Tabelle 4-33: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern.....	82
Tabelle 4-34: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	84
Tabelle 4-35: Liste der ausgeschlossenen Studien	87
Tabelle 4-36 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	168
Tabelle 4-37 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	172

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
ITT	Intention To Treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
OAD	Orales Antidiabetikum
PT	Preferred Terms nach MedDRA
qd	1-mal täglich
qw	1-mal wöchentlich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized controlled trial</i>)
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (<i>Sodium glucose cotransporter-2</i>)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Vorbemerkung

Semaglutid s.c. (Ozempic®) ist von der *European Medicines Agency* (EMA) seit dem 08.02.2018 zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität sowohl zur Monotherapie als auch zur Add-on-Kombinationstherapie zugelassen. Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Semaglutid s.c. nach § 35a SGB V wurde am 01.11.2018 durch den G-BA gestartet (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404). Die Novo Nordisk Pharma GmbH hat in diesem Verfahren das die Zulassung von Semaglutid s.c. begründende Studienprogramm SUSTAIN bereits vollständig dem G-BA zur Bewertung vorgelegt. Der Beschluss über den Zusatznutzen von Semaglutid s.c., den der G-BA auf Grundlage der Daten des SUSTAIN-Studienprogramms getroffen hat, liegt seit dem 02.05.2019 vor [1]. Im Studienprogramm der Novo Nordisk Pharma GmbH wurde keine weitere, nicht bereits vom G-BA bewertete Studie identifiziert, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid s.c. in der Mono- oder Add-on-Kombinationstherapie herangezogen werden könnte. Semaglutid oral (Rybelsus®) ist von der EMA seit dem 03.04.2020 auf der Grundlage des PIONEER-Studienprogramms mit gleichem Anwendungsgebiet wie Semaglutid s.c. (Ozempic®) zugelassen [2].¹ Das vorliegende Dossier zum Nachweis und zur Bestätigung des Zusatznutzens von Semaglutid (s.c. und oral) wurde aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse auf Basis des Studienprogramms PIONEER und insbesondere der Studie PIONEER 6 der oralen Darreichungsform von Semaglutid (Rybelsus®) veranlasst.

Fragestellung

Was ist der medizinische Zusatznutzen von Semaglutid in der zugelassenen Dosierung als Kombinationstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit zwei weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie?

¹ Es handelt sich im Folgenden um den Wortlaut des Anwendungsgebiets gemäß Aufruf zur Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durch den G-BA.

„Rybelsus®/Ozempic® wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.“

Die Anwendungsgebiete laut jeweiliger Fachinformation sind inhaltlich dazu identisch, weichen im Wortlaut aber minimal voneinander ab:

„Ozempic® wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.“

„Rybelsus® wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.“

Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz dargestellt. Bestverfügbare Evidenz sind in diesem Fall randomisierte, kontrollierte Studien (RCT).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Semaglutid in der Dreifachtherapie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2019-B-110) festgelegt [3]:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin¹ *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid¹ *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

Im vorliegenden Modul 4C werden ausschließlich Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung betrachtet (für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung siehe Modul 4E). Die zVT für diese Patienten ist Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin, wenn Metformin ungeeignet ist.

Zugelassene Dosierungen für Semaglutid s.c. (Ozempic®) sind 0,25 mg, 0,5 mg und 1,0 mg 1 x wöchentlich. Die Startdosierung von 0,25 mg Semaglutid s.c. stellt keine Erhaltungsdosis dar [4]. Zugelassene Dosierungen für Semaglutid oral (Rybelsus®) sind 3 mg, 7 mg und 14 mg 1 x täglich. Die Startdosierung von 3 mg Semaglutid oral stellt dabei keine Erhaltungsdosis dar [5].

Datenquellen

Im Studienprogramm der Novo Nordisk Pharma GmbH wurde keine Studie identifiziert, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid in der Kombinationstherapie mit zwei weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) herangezogen werden könnte. Eine Übersicht der Studien findet sich in Tabelle 4-3 und eine Übersicht der Ausschlussgründe in Tabelle 4-4.

¹Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa150470 BZW: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

Auch die durchgeführte bibliographische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern ergaben keine relevanten Studien (RCT) im Anwendungsgebiet, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Semaglutid in der Dreifachtherapie herangezogen werden können. Die Ergebnisse der Suchen finden sich in Abschnitt 4.3.1.1 und die Dokumentation der Recherche in Anhang 4-A und Anhang 4-B.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Semaglutid in der Dreifachtherapie sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Patienten- population	E1	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle durch zwei blutzuckersenkende Arzneimittel (außer Insulin), zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität, ein weiteres blutzuckersenkendes Arzneimittel benötigen.	A1	Andere Indikation als E1
Intervention	E2	Semaglutid in zugelassener Dosierung in Kombination mit zwei weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) in der jeweils zugelassenen Dosierung	A2	Andere Intervention als E2
Komparator	E3	Humaninsulin + Metformin¹ Metformin: \geq 1.500 mg oder maximal tolerierte Dosis	A3	Andere Vergleichsintervention als A3
Endpunkte	E4	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtmortalität - Morbidität, u. a. <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt) • Mikrovaskuläre Ereignisse (Nephropathie, diabetische Retinopathie) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit 	A4	Keine Angaben zu mindestens einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT)	A5	Studie ist keine RCT
Studiendauer	E6	Studiendauer von mindestens 24 Wochen	A6	Studien kürzer als E6

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Publikations- typ	E7	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne ausführliche Ergebnisberichte, Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
Sprache	E8	Deutsch oder Englisch	A8	Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch
1: Humaninsulin alleine, wenn Metformin unverträglich oder kontraindiziert ist.				

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

Nicht zutreffend, da keine geeigneten Studien identifiziert wurden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Da keine geeignete Studie für einen Vergleich von Semaglutid gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Humaninsulin + Metformin identifiziert wurde, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid im Anwendungsgebiet C (Dreifachtherapie) nicht nachweisbar.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Semaglutid ist mit der Zulassung durch die *European Medicines Agency* (EMA) bereits nachgewiesen [2, 6]. Da allerdings keine geeignete Studie für einen Vergleich von Semaglutid gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT identifiziert wurde, ist ein Zusatznutzen von Semaglutid im Anwendungsgebiet C (Dreifachtherapie) nicht nachweisbar.

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Semaglutid s.c. (Ozempic®) ist von der *European Medicines Agency* (EMA) seit dem 08.02.2018 zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität sowohl zur Monotherapie als auch zur Add-on-Kombinationstherapie auf der Grundlage des SUSTAIN-Studienprogramms zugelassen. In der Monotherapie ist Semaglutid s.c. (Ozempic®) zugelassen, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist. In der Kombinationstherapie ist Semaglutid s.c. (Ozempic®) zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM zugelassen [7]. Die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde am 01.11.2018 durch den G-BA gestartet (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404). Der Beschluss liegt seit dem 02.05.2019 vor [1]. Semaglutid oral (Rybelsus®) ist von der EMA seit dem 03.04.2020 auf der Grundlage des PIONEER-Studienprogramms mit gleichem Anwendungsgebiet wie Semaglutid s.c. (Ozempic®) zugelassen [2].

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Semaglutid ist mit der Zulassung durch die EMA bereits nachgewiesen [2, 6].

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Zusatznutzen von Semaglutid in der Dreifachtherapie anhand der folgenden Fragestellung zu untersuchen:

Was ist der medizinische Zusatznutzen von Semaglutid in der zugelassenen Dosierung zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Typ 2 Diabetes mellitus bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität und zusätzlich zu zwei weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie?

Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz dargestellt. Bestverfügbare Evidenz sind in diesem Fall randomisierte, kontrollierte Studien (RCT).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Semaglutid in der Kombinationstherapie mit zwei weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2019-B-110) festgelegt [3]:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin¹ *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid¹ *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

Im vorliegenden Modul 4C werden ausschließlich Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung betrachtet. Die zVT für diese Patienten ist Humaninsulin + Metformin bzw. Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist.

Zugelassene Dosierungen für Semaglutid s.c. (Ozempic[®]) sind 0,25 mg, 0,5 mg und 1,0 mg 1 x wöchentlich. Die Startdosierung von 0,25 mg Semaglutid s.c. stellt keine Erhaltungsdosis dar [4]. Zugelassene Dosierungen für Semaglutid oral (Rybelsus[®]) sind 3 mg, 7 mg und 14 mg 1 x täglich. Die Startdosierung von 3 mg Semaglutid oral stellt dabei keine Erhaltungsdosis dar [5].

¹ Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373;2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa150470 BZW: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

Patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet T2DM sind im Allgemeinen *Mortalität*, *Morbidität* (insbesondere die Vermeidung kardiovaskulärer und mikrovaskulärer Ereignisse), der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten, die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und die Verbesserung der *Sicherheit* (insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien). Nähere Erläuterungen finden sich im Abschnitt 4.2.2.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für die Auswahl in die Bewertung einzubeziehender Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer und des Publikationstyps (Tabelle 4-2) formuliert.

Tabelle 4-2: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle durch zwei blutzuckersenkende Arzneimittel (außer Insulin), zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität, ein weiteres blutzuckersenkendes Arzneimittel benötigen.	A1	Andere Indikation als E1
Intervention	E2	Semaglutid in zugelassener Dosierung in Kombination mit zwei weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) in der jeweils zugelassenen Dosierung	A2	Andere Intervention als E2
Komparator	E3	Humaninsulin + Metformin¹ Metformin: ≥ 1.500 mg oder maximal tolerierte Dosis	A3	Andere Vergleichsintervention als A3
Endpunkte	E4	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtmortalität - Morbidität, u. a. <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt) • Mikrovaskuläre Ereignisse (Nephropathie, diabetische Retinopathie) 	A4	Keine Angaben zu mindestens einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte

		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	
		- Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit		
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT)	A5	Studie ist keine RCT
Studiendauer	E6	Studiendauer von mindestens 24 Wochen	A6	Studien kürzer als E6
Publikations- typ	E7	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne ausführliche Ergebnisberichte, Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
Sprache	E8	Deutsch oder Englisch	A8	Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch
1: Humaninsulin alleine, wenn Metformin unverträglich oder kontraindiziert ist				

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Population (E1/A1)

Semaglutid s.c. (Ozempic[®]) ist von der *European Medicines Agency* (EMA) seit dem 08.02.2018 zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität sowohl zur Monotherapie als auch zur Add-on-Kombinationstherapie auf der Grundlage des SUSTAIN-Studienprogramms zugelassen. In der Monotherapie ist Semaglutid s.c. (Ozempic[®]) zugelassen, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist. In der Kombinationstherapie ist Semaglutid s.c. (Ozempic[®]) zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM zugelassen [7]. Die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde am 01.11.2018 durch den G-BA gestartet (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404). Der Beschluss liegt seit dem 02.05.2019 vor [1]. Semaglutid oral (Rybelsus[®]) ist von der EMA seit dem 03.04.2020 auf der Grundlage des PIONEER-Studienprogramms mit gleichem Anwendungsgebiet wie Semaglutid s.c. (Ozempic[®]) zugelassen [2].

Im vorliegenden Modul 4C werden Studien berücksichtigt, die den Effekt von Semaglutid bei folgender Patientenpopulation untersuchen:

- Erwachsenen Patienten mit T2DM, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle durch zwei blutzuckersenkende Arzneimittel (außer Insulin), zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität, ein weiteres blutzuckersenkendes Arzneimittel benötigen.

Intervention (E2/A2)

Semaglutid kann sowohl oral (Semaglutid oral – Rybelsus®) als auch subkutan (Semaglutid s.c. – Ozempic®) angewendet werden.

Semaglutid oral ist als Tablette in den Dosierungen 3 mg, 7 mg oder 14 mg 1 x täglich zugelassen [5]. Die Anfangsdosis beträgt 3 mg Semaglutid oral. Nach 1 Monat sollte die Dosis auf 7 mg 1 x täglich erhöht werden. Nach mindestens 4 Wochen mit einer Dosis von 7 mg 1 x täglich kann die Dosis auf 14 mg 1 x täglich erhöht werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern. 3 mg Semaglutid oral ist keine Erhaltungsdosis. Höhere tägliche Dosen als 14 mg werden nicht empfohlen [5].

Als subkutane Injektionslösung ist Semaglutid in der Dosierung 0,25 mg, 0,5 mg oder 1,0 mg 1 x wöchentlich zugelassen [4]. Die Anfangsdosis beträgt 0,25 mg Semaglutid. Nach 4 Wochen sollte die Dosis auf 0,5 mg angepasst werden. Nach mindestens 4 Wochen mit einer Dosis von 0,5 mg 1 x wöchentlich kann die Dosis weiter auf 1 mg pro Injektion erhöht werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels weiter zu verbessern. 0,25 mg Semaglutid s.c. ist keine Erhaltungsdosis. Im vorliegenden Dossier werden daher Studien eingeschlossen, die den Effekt von Semaglutid oral in der therapeutischen Dosierung von 7 mg oder 14 mg, jeweils 1 x täglich, untersuchen und Studien, die den Effekt von Semaglutid s.c. in der therapeutischen Dosierung von 0,5 mg oder 1,0 mg, jeweils 1 x wöchentlich, untersuchen.

Mögliche Kombinationspartner von Semaglutid in der Dreifachtherapie sind Metformin, Sulfonylharnstoffe (s. unten), DPP-4-Inhibitoren, SGLT-2 Inhibitoren, Alpha-Glucosidase Inhibitoren und Glinide in der jeweils zugelassenen Dosierung und Anwendung. Für die Kombination von Semaglutid mit Insulin siehe Modul 4D.

Vergleichsintervention (E3/A3)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Semaglutid in der Dreifachtherapie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (2019-B-110) festgelegt [3]:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin¹ *oder*

¹ *Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa150470 BZW: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).*

- Humaninsulin + Liraglutid¹ *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

Im vorliegenden Modul 4C werden ausschließlich Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung betrachtet (für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung siehe Modul 4E). Die zVT für diese Patienten ist Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin, wenn Metformin ungeeignet ist. Die Erhaltungsdosis von Metformin sollte dabei ≥ 1.500 mg sein oder der maximal tolerierten Dosis entsprechen.

Endpunkte (E4/A4)

Im Beratungsgespräch zum Wirkstoff Semaglutid in der subkutanen Anwendung (Ozempic[®]) vom 22.11.2017 (Vorgangsnummer 2017-B-214) hat der G-BA neben *Mortalität*, *gesundheitsbezogener Lebensqualität* und *Sicherheit* die folgenden patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte für die Indikation T2DM genannt [8]:

- Makrovaskuläre Ereignisse
 - Schlaganfall
 - Myokardinfarkt
- Mikrovaskuläre Ereignisse
 - Diabetische Retinopathie
 - Nephropathie

Studien, in denen weitere patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erhoben wurden, werden ebenfalls in die Bewertung eingeschlossen. Eine detaillierte Darstellung eingeschlossener patientenrelevanter Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1 des vorliegenden Dossiers.

Studientyp (E5/A5)

Gemäß Verfo des G-BA, 5. Kapitel § 5 Abs. 3 Satz 2 ist „*die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin*“ Basis für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin folgend sind Studien höchster Evidenzstufe randomisierte kontrollierte Studien (RCT). Das Heranziehen von Studien geringerer Evidenz bedarf nach Satz 3 bis 5 desselben Paragraphen einer gesonderten Begründung. Da für das hier zu bewertende Arzneimittel Semaglutid zulassungsrelevante RCTs vorliegen, werden für die Studiensuche lediglich RCTs eingeschlossen.

Studiendauer (E6/A6)

Die Mindeststudiendauer, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen einer Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung wie T2DM zu treffen, wird vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin mit 24 Wochen angegeben [9]. Es werden daher nur Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen. Dies entspricht den Vorgaben der EMA [10].

Publikationstyp (E7/E8)

Da Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin in die Bewertung eingeschlossen und deren Qualität auf Basis des CONSORT-Statements beurteilt werden soll, werden nur solche Publikationen eingeschlossen, die eine Beurteilung der Qualität der Studie gemäß der genannten Maßstäbe zulassen. Insbesondere müssen eingeschlossene Studien primäre Studiendaten enthalten, um den Zusatznutzen von Semaglutid bewerten zu können.

Sprache (E8/A8)

Da Englisch die internationale Wissenschaftssprache ist, aber für die Nutzenbewertung in Deutschland auch in Deutsch publizierte Studienergebnisse relevant sind, werden Publikationen in englischer und deutscher Sprache eingeschlossen.

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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) 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.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde zwischen dem 03.08.2020 und dem 05.08.2020 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie dem „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Für die Suche nach RCTs wurde ein validierter RCT-Filter angewandt [11]. Eine Beschränkung bezüglich des Zeitpunkts der Veröffentlichung wurde nicht vorgenommen. Im ersten Schritt wurde nach RCTs mit der relevanten Intervention im Anwendungsgebiet T2DM gesucht. Im zweiten Schritt wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie mittels der Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Alle Suchstrategien und Trefferzahlen sind in Anhang 4-A gelistet, die ausgeschlossenen Dokumente befinden sich in Anhang 4-C.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arszneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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.

Die Suche in Studienregistern erfolgte zwischen dem 03.08.2020 und dem 05.08.2020 in den folgenden Registern:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov)

- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>)

Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie vorgenommen. Alle Suchstrategien und Trefferzahlen sind in Anhang 4-B gelistet; eine Liste der ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-D.

Falls bei der bibliographischen Literaturrecherche oder bei der Suche in Studienregistern Studien identifiziert wurden, die für die Beurteilung des Zusatznutzens von Semaglutid relevant sind, wurde im Clinical-Data-Portal der *European Medicines Agency* (EMA) sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nach ergänzenden Einträgen und Ergebnisberichten gesucht. Die Suche im Clinical-Data-Portal der EMA und im AMIS wurde am 24.08.2020 durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen⁵. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

⁵ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Falls bei der bibliographischen Literaturrecherche oder bei der Suche in Studienregistern Studien identifiziert wurden, die für die Beurteilung des Zusatznutzens von Semaglutid relevant sind, wurde auf der Internetseite des G-BA über das allgemeine Suchfeld nach ergänzenden Daten zu diesen Studien gesucht. Darüber hinaus wurden alle Dokumente, die auf der Internetseite des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Semaglutid s.c. hinterlegt sind (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-404), nach ergänzenden Daten zu den identifizierten Studien gesucht. Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 24.08.2020 durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sowohl die bibliographische als auch die Studienregistersuche wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Bewertung der Treffer erfolgte nach den in dem Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien. Sollten die zwei Personen voneinander abweichende Ergebnisse erhalten, wurden diese in Diskussion geklärt. Bei Uneinigkeit wurde eine dritte Person zu Rate gezogen.

Die Selektion der relevanten Studien erfolgt in mehreren Schritten: Im ersten Schritt wurden nicht relevante Treffer mittels Screenings der Titel und Abstracts ausgeschlossen. Treffer, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden im Volltext gesichtet. Nach dem Volltextscreening wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-D.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)

- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert. Daher entfallen die Beschreibung und Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der Studien.

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)⁶. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁷ bzw. STROBE-Statements⁸ 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.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert. Daher entfallen die Dokumentation und Beschreibung des Designs und der Methodik in Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4-E entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie das CONSORT-Flow-Chart Tabelle 4-36.

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.

⁶ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁷ 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.

⁸ 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.

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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Es liegt keine relevante RCT vor, daher entfällt die Darstellung der Patientencharakteristika und der patientenrelevanten Endpunkte.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁹ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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.

⁹ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

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 verwendet¹⁰ 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{11,9} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Semaglutid im Anwendungsgebiet C (Dreifachtherapie) gegenüber der zVT Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin alleine, wenn Metformin ungeeignet ist, liegt keine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden.

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.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

Es liegt keine relevante RCT für die Nutzenbewertung von Semaglutid im Anwendungsgebiet C (Dreifachtherapie) vor. Daher sind auch keine Sensitivitätsanalysen zu beschreiben.

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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.

Es liegt keine relevante RCT für die Nutzenbewertung von Semaglutid im Anwendungsgebiet C (Dreifachtherapie) vor. Daher sind auch keine Subgruppenanalysen zu beschreiben.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹². Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹³ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁴ und Rücker (2012)¹⁵ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹⁶.

¹² Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹³ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁴ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁵ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁶ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{17, 18, 19}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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.*

Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt, da keine relevante Studie mit T2DM-Patienten im Anwendungsgebiet C (Dreifachtherapie) und einem geeigneten Brückenkomparator identifiziert wurde. Daher ist auch kein indirekter Vergleich zu beschreiben.

¹⁷ 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.

¹⁸ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁹ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z. B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
Zulassungsstudien Rybelsus® (PIONEER Studienprogramm)					
NN9924-4233 (PIONEER 1)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid oral, qd <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Placebo Als Monotherapie
NN9924-4223 (PIONEER 2)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Semaglutid oral, qd <ul style="list-style-type: none"> • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Empagliflozin oral, qd <ul style="list-style-type: none"> • Titration von 10 mg auf 25 mg In Kombination mit Metformin
NN9924-4222 (PIONEER 3)	ja	ja	abgeschlossen	78 Wochen	Semaglutid oral qd <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Sitagliptin 100 mg In Kombination mit Metformin (± SU)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NN9924-4224 (PIONEER 4)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Semaglutid oral qd <ul style="list-style-type: none"> Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Liraglutid s.c. qd <ul style="list-style-type: none"> Titration von 0,6 mg auf 1,2 mg auf 18 mg Placebo qd In Kombination mit Metformin (\pm SGLT-2-Inhibitor)
NN924-4234 (PIONEER 5)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid oral qd <ul style="list-style-type: none"> Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Placebo Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion, in Kombination mit 1-2 OAD und/oder Basalinsulin
NN9924-4221 (PIONEER 6)	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu 82 Wochen	Semaglutid oral qd <ul style="list-style-type: none"> Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Placebo Als Zusatztherapie zu <i>Standard of Care</i> (1-2 OAD oder Insulin (Basal-, lang wirksames oder Mischinsulin \pm Metformin) und Begleitmedikation zur Behandlung der kardiovaskulären Erkrankung)
NN9924-4257 (PIONEER 7)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen Extension: 104 Wochen	Semaglutid oral qd <ul style="list-style-type: none"> Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg oder <ul style="list-style-type: none"> 3, 7 oder 14 mg flexible Dosierung Sitagliptin qd 100 mg In Kombination mit 1-2 OAD

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
NN9924-4280 (PIONEER 8)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Semaglutid oral qd <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Placebo qd In Kombination mit Insulin (± Metformin)
NN9924-4281 (PIONEER 9)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Semaglutid oral qd <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Placebo qd Liraglutid s.c. qd <ul style="list-style-type: none"> • Initial: 0,3 mg oder 0,6 mg oder 0,9 mg – Titration auf 0,9 mg In Kombination mit 1 OAD
NN9924-4282 (PIONEER 10)	ja	ja	abgeschlossen	57 Wochen	Semaglutid oral qd <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Dulaglutid s.c. qw 0,75 mg In Kombination mit 1 OAD
NN9924-3790 (Phase 2-Studie)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid oral, qd 2,5 mg 2,5 mg/5 mg 5,0 mg/10 mg 5,0 mg/10 mg/20 mg 5,0 mg/10 mg/20 mg/ 40 mg 20 mg 40 mg

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
					Semaglutid-Placebo, oral, qd Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Als Monotherapie oder Add-on zu bestehender Therapie mit Metformin
Weitere/laufende Studien (Rybelsus®)					
NN9924-4338 (PIONEER 11)	nein	ja	laufend: Ende: 09/2021	26 Wochen	Semaglutid oral qd Placebo
NN9924-4309 (PIONEER 12)	nein	ja	laufend: Ende: 08/2021	26 Wochen	Semaglutid oral qd Sitagliptin
NN9924-4248 (Phase 1 Studie)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Semaglutid oral qd, • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Placebo qd Cross-Over
NN9924-4437 (PIONEER TEENS)	nein	ja	laufend	52 Wochen	Semaglutid oral qd, • Titration von 3 mg auf individuelle maximal tolerierte Dosis (Maximaldosis: 14 mg) Placebo qd In Kombination mit Basalinsulin und/oder Metformin
EX9924-4473 (SOUL)	nein	ja	laufend: Ende: 2025	3,5 – 5 Jahre	Semaglutid oral qd • Titration von 3 mg auf 7 mg auf 14 mg Placebo qd
Zulassungsstudien Ozempic® (SUSTAIN Studienprogramm)					
NN9535-1821 (Phase 2-Studie)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg 0,2 mg 0,4 mg 0,8 mg 1,6 mg Liraglutid s.c. qd, Open-Label,

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
					1,2 mg 1,8 mg Semaglutid-Placebo s.c., qw Als Monotherapie
NN9535-3623 (SUSTAIN 1)	ja	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg 0,5 mg Semaglutid-Placebo s.c., qw 1,0 mg 0,5 mg Als Monotherapie
NN9535-3626 (SUSTAIN 2)	ja	ja	abgeschlossen	56 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg + Sitagliptin- Placebo 1,0 mg + Sitagliptin- Placebo Sitagliptin oral, qd 100 mg + Semaglutid- Placebo 0,5 mg 100 mg + Semaglutid- Placebo 1,0 mg Als Zusatztherapie zu Metformin und/oder Thiazolidindion
NN9535-3624 (SUSTAIN 3)	ja	ja	abgeschlossen	56 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg Exenatid ER, s.c., qw 2,0 mg Als Zusatztherapie zu 1- 2 OAD ¹
NN9535-3625 (SUSTAIN 4)	ja	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Insulin glargin, s.c., qd initial 10 IU, danach <i>treat-to-target</i> Als Zusatztherapie zu Metformin ± Sulfonyl- harnstoff
NN9535-3627 (SUSTAIN 5)	ja	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
					0,5 mg 1,0 mg Placebo s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Als Zusatztherapie zu Basalinsulin ± Metformin
NN9535-3744 (SUSTAIN 6)	ja	ja	abgeschlossen	104 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Semaglutid-Placebo 0,5 mg 1,0 mg Als Zusatztherapie zu <i>Standard of Care</i> (1-2 OAD oder Insulin (Basal-, lang wirksames oder Mischinsulin ± Metformin) und Begleitmedikation zur Behandlung der kardiovaskulären Erkrankung)
NN9535-4091 (SUSTAIN-Japan OAD)	ja	ja	abgeschlossen	56 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg 1 zusätzliches OAD ² Als Monotherapie oder als Zusatztherapie zu 1 OAD ²
NN9535-4092 (SUSTAIN-Japan Monotherapie)	ja	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Sitagliptin oral, qd 100 mg Als Monotherapie
Weitere/laufende Studien					
NN9535-4191 (Phase 2 Studie)	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Semaglutid s.c., qd

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
					0,05 mg 0,05 mg/0,1 mg 0,05 mg/0,1 mg/0,2 mg 0,05 mg/0,1 mg/0,2 mg/ 0,3 mg 0,05 mg/0,1 mg/0,2 mg/ 0,3 mg flexible Dosierung Liraglutid s.c. qd 0,3 mg 0,3 mg/0,6 mg 0,3 mg/0,6 mg/1,2 mg 0,3 mg/0,6 mg/1,2 mg/ 1,8 mg Placebo (entsprechend)
NN9535-4216 (SUSTAIN 7)	nein	ja	abgeschlossen	40 Wochen	Semaglutid s.c., qw 0,5 mg 1,0 mg Dulaglutid s.c., qw 0,75 mg 1,5 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
NN9535-4270 (SUSTAIN 8)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg + Canagliflozin- Placebo Canagliflozin oral 300 mg + Semaglutid- Placebo Als Zusatztherapie zu Metformin
NN9535-4269 (SUSTAIN 9)	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Semaglutid-Placebo s.c., qw Titration bis 1,0 mg Als Zusatztherapie zu einem SGLT-2 Inhibitor
NN9535-4339 (SUSTAIN 10)	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Liraglutid s.c., qd Titration bis 1,2 mg Als Zusatztherapie zu 1-3 OAD ³ .

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
NN9535-4114 (SUSTAIN-CHINA MRCT)	nein	ja	abgeschlossen	30 Wochen	Semaglutid s.c., qw Titration bis 0,5 mg + Sitagliptin-Placebo Titration bis 1,0 mg + Sitagliptin-Placebo Sitagliptin oral, qd 100 mg + Semaglutid-Placebo 0,5 mg 100 mg + Semaglutid-Placebo 1,0 mg Als Zusatztherapie zu Metformin
NN9535-4416	nein	ja	laufend: Ende 2022	104 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg <i>Standard of Care</i>
SUSTAIN 11 (NN9535-4386)	nein	ja	laufend	52 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg Insulin glargin, qd 100 U/mL Insulin aspart, 3x qd 100 U/mL
FLOW (NN9535-4321)	nein	ja	laufend	ca. 5 Jahre	Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Semaglutid-Placebo s.c., qw Titration bis 1,0 mg Als Zusatztherapie zu <i>Standard of Care</i>
FOCUS (NN9535-4352)	nein	ja	laufend	5 Jahre	Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Semaglutid-Placebo s.c., qw Titration bis 1,0 mg Als Zusatztherapie zu <i>Standard of Care</i>
NN9535-4506	nein	ja	laufend	40 Wochen	Semaglutid s.c., qw 1,0 mg Semaglutid s.c., qw 2,0 mg Als Zusatztherapie zu Metformin ± Sulfonylharnstoff

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
NN9535-4533	nein	ja	laufend	52 Wochen	Semaglutid s.c., qw Titration bis 1,0 mg Placebo s.c., qw Titration bis 1,0 mg Als Zusatztherapie zu <i>Standard of Care</i>
NN9535-4650 (SUSTAIN Switch)	nein	ja	Abgebrochen am 24.06.2020 aufgrund der Corona- Pandemie. Zu diesem Zeitpunkt gab es keinen randomisierten Patienten.	17 Wochen	Semaglutid s.c., qw Titration von 0,25 mg auf 2,0 mg Semaglutid s.c., qw Titration von 0,5 mg auf 2,0 mg Als Zusatztherapie mit oder ohne OAD

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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 letzte Recherche der Studien des pharmazeutischen Unternehmers hat am 02.09.2020 stattgefunden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Zulassungsstudien Rybelsus® (PIONEER Studienprogramm)	
NN9924-4233 (PIONEER 1)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Monotherapie verabreicht.
NN9924-4223 (PIONEER 2)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Zusatztherapie zu Metformin verabreicht.
NN9924-4222 (PIONEER 3)	Ausschlussgrund A3 (Komparator): Der Komparator Sitagliptin entspricht nicht der zVT.
NN9924-4224 (PIONEER 4)	Ausschlussgrund A3 (Komparator): Der Komparator Liraglutid entspricht nicht der zVT.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NN9924-4234 (PIONEER 5)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Zusatztherapie zu Metformin oder Metformin und Sulfonylharnstoff oder Metformin und/oder Insulin verabreicht.
NN9924-4221 (PIONEER 6)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Zusatztherapie zu OADs und/oder Insulin verabreicht.
NN9924-4257 (PIONEER 7)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Zusatztherapie zu 1-2 OADs verabreicht. Ausschlussgrund A3 (Komparator): Der Komparator Sitagliptin entspricht nicht der zVT.
NN9924-4280 (PIONEER 8)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Zusatztherapie zu Insulin verabreicht.
NN9924-4281 (PIONEER 9)	Ausschlussgrund A3 (Komparator): Der Komparator Liraglutid entspricht nicht der zVT für Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung.
NN9924-4282 (PIONEER 10)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Zusatztherapie zu einem weiteren OAD verabreicht.
NN9924-3790 (Phase 2 Studie)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Monotherapie oder zu Metformin verabreicht.
Weitere/laufende Studien (Rybelsus®)	
NN9924-4338 (PIONEER 11)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Monotherapie verabreicht.
NN9924-4309 (PIONEER 12)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Zusatztherapie zu Metformin verabreicht.
NN9924-4248 (Phase 1 Studie)	Ausschlussgrund A6 (Studiendauer): Die Studie ist mit einer Studiendauer von 12 Wochen kürzer als die Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
NN9924-4437 PIONEER TEENS	Ausschlussgrund A7 (Publikation): Es lag weder eine Volltextpublikation mit primären Studiendaten noch ein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vor.
EX9924-4473 (SOUL)	Ausschlussgrund A7 (Publikation): Es lag weder eine Volltextpublikation mit primären Studiendaten noch ein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vor.
Zulassungsstudien Ozempic® (SUSTAIN Studienprogramm)	
NN9535-1821 (Phase 2 Studie)	Ausschlussgrund A6 (Studiendauer): Die Studie ist mit einer Studiendauer von 12 Wochen kürzer als die Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
NN9535-3623 (SUSTAIN 1)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in der Monotherapie verabreicht.
NN9535-3626 (SUSTAIN 2)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde mehrheitlich in der Zweifachkombination (+ Metformin) verabreicht. ¹
NN9535-3624 (SUSTAIN 3)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde mehrheitlich in der Zweifachkombination (+ Metformin) verabreicht. ²
NN9535-3625 (SUSTAIN 4)	Einschlussgrund E2 (Intervention) / Einschlussgrund E3 (Komparator) nur teilweise erfüllt: Im Interventionsarm erfüllen nur diejenigen Patienten das Einschlusskriterium E1, die Semaglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff erhielten (51,4 %). Im Vergleichsarm erfüllen nur diejenigen Patienten das Einschlusskriterium E3, die Insulin glargin + Metformin erhielten (47,8 %).

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	SUSTAIN 4 ist somit nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Dreifachtherapie gegenüber der zVT Insulin + Metformin geeignet und wird ausgeschlossen. ³
NN9535-3627 (SUSTAIN 5)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Zusatztherapie zu Basalinsulin ± Metformin verabreicht.
NN9535-3744 (SUSTAIN 6)	Ausschlusskriterium A1 (Patientenpopulation): Einschlusskriterium E1 nur teilweise erfüllt. Aufgrund ihrer speziellen Patientenpopulation (Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko) wird die Studie in Modul 4E ausführlich dargestellt.
NN9535-4091 (SUSTAIN Japan OAD)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in der Monotherapie oder in Kombination mit einem OAD verabreicht.
NN9535-4092 (SUSTAIN Japan Monotherapie)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in der Monotherapie verabreicht.
Weitere/laufende Studien (Ozempic®)	
NN9535-4191 (Phase 2 Studie)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in einer anderen Dosis als 0,5 mg oder 1,0 mg 1-mal wöchentlich verabreicht.
NN9535-4216 (SUSTAIN 7)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in der Zweifachtherapie als Add-on zu Metformin verabreicht.
NN9535-4270 (SUSTAIN 8)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in der Zweifachtherapie als Zusatztherapie zu Metformin verabreicht.
NN9535-4269 (SUSTAIN 9)	Ausschlussgrund A3 (Komparator): Der Komparator Placebo + SGLT-2 Inhibitor entspricht nicht der zVT.
NN9535-4339 (SUSTAIN 10)	Ausschlussgrund A3 (Komparator): Der Komparator Liraglutid entspricht nicht der zVT für Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung.
NN9535-4114 (SUSTAIN CHINA MRCT)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde in der Zweifachtherapie als Add-on zu Metformin verabreicht.
NN9535-4416	Ausschlussgrund A7 (Publikation): Es lag weder eine Volltextpublikation mit primären Studiendaten noch ein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vor.
NN9535-3684	Ausschlussgrund A6 (Studiendauer): Die Studie ist mit einer Studiendauer von 12 Wochen kürzer als die Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
SUSTAIN 11 (NN9535-4386)	Ausschlussgrund A7 (Publikation): Es lag weder eine Volltextpublikation mit primären Studiendaten noch ein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vor.
FLOW (NN9535-4321)	Ausschlussgrund A7 (Publikation): Es lag weder eine Volltextpublikation mit primären Studiendaten noch ein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vor.
FOCUS (NN9535-4352)	Ausschlussgrund A7 (Publikation): Es lag weder eine Volltextpublikation mit primären Studiendaten noch ein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vor.
NN9535-4506	Ausschlussgrund A7 (Publikation): Es lag weder eine Volltextpublikation mit primären Studiendaten noch ein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vor.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NN9535-4533	Ausschlussgrund A7 (Publikation): Es lag weder eine Volltextpublikation mit primären Studiendaten noch ein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vor.
NN9535-4650 (SUSTAIN Switch)	Ausschlussgrund A7 (Publikation): Es lag weder eine Volltextpublikation mit primären Studiendaten noch ein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vor.

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.

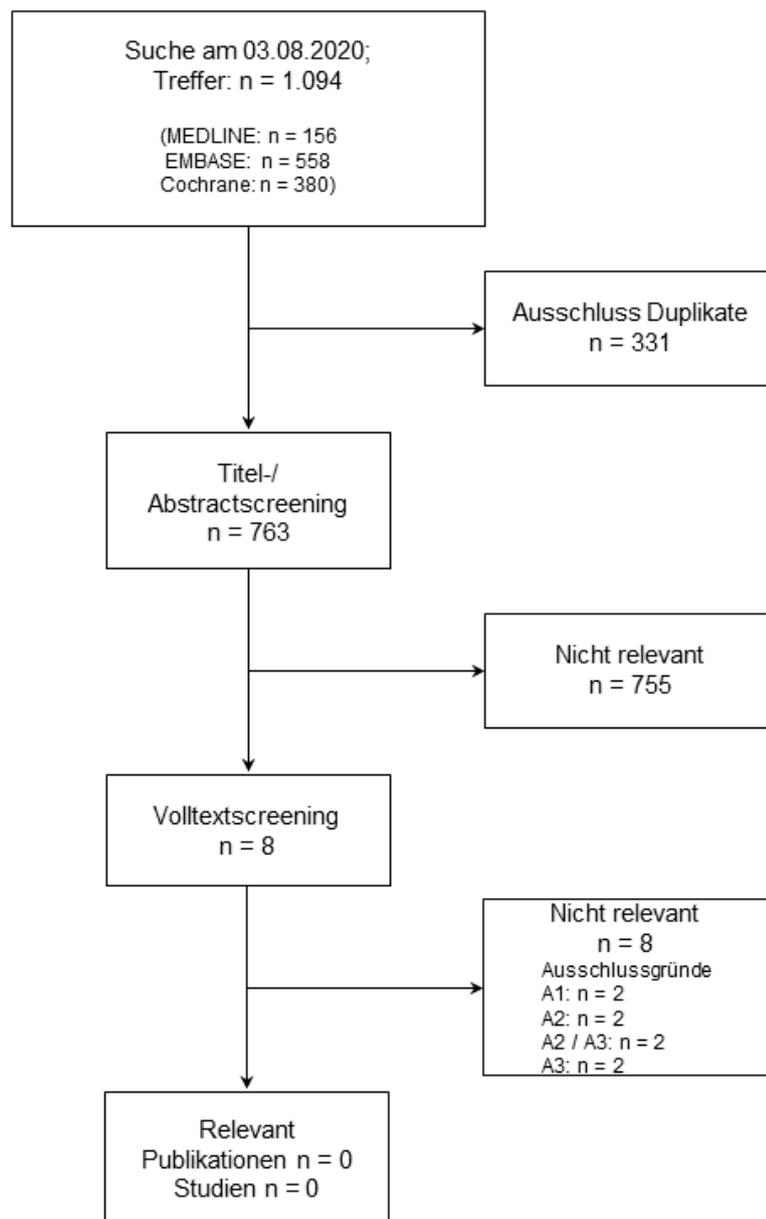


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für direkt vergleichende Studien zwischen dem 03. und 05. August 2020 hat insgesamt 1.094 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 331 Treffer als Dubletten identifiziert. 755 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Die verbleibenden 8 Publikationen wurden im Volltext gesichtet.

Die 8 im Volltext gesichteten Publikationen entsprechen den Studien NN9535-3626 (SUSTAIN 2 [12]), NN9535-3624 (SUSTAIN 3) [13], NN9535-3625 (SUSTAIN 4) [14] NN9535-3744 (SUSTAIN 6) [15], NN9924-4221 (PIONEER 6) [16], NN9924-4222 (PIONEER 3) [17], NN9924-4244 (PIONEER 4) [18] and NN9924-4257 (PIONEER 7) [19] des pharmazeutischen Unternehmers und wurden hier ebenfalls ausgeschlossen (zu den Ausschlussgründen siehe Tabelle 4-4). Die Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 werden in Modul 4E des Dossiers detailliert beschrieben, da sie prinzipiell für die Nutzenbewertung von Semaglutid relevant sind.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-3) 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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 letzte Suche nach RCT mit Semaglutid in Studienregistern hat zwischen dem 03.08.2020 und dem 05.08.2018 stattgefunden und war Basis für den abgebildeten Studienstatus.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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 letzte Suche nach RCT mit Semaglutid auf der Internetseite des G-BA hat am 24.08.2020 stattgefunden und war Basis für den abgebildeten Studienstatus.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-11: 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			
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und 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.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²⁰

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle

¹⁶ unbesetzt

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-16: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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).

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.					

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 drei 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 4-19: 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>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <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
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 4-22: 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)
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: 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>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.					

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 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.					

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 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 4-29: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit T2DM, die aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle durch zwei blutzuckersenkende Arzneimittel (außer Insulin), zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität, ein weiteres blutzuckersenkendes Arzneimittel benötigen.	Zusatznutzen nicht belegt, da keine relevante Studie identifiziert wurde.

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, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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.

Es wurden keine nicht randomisierten Studien vorgelegt.

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 2005²¹, Molenberghs 2010²²). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006²³) 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 2006²⁴) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² 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.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): 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; Verfahrensnummer D-404. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_BAnz.pdf.
2. European Medicines Agency (2020): Assessment Report - Rybelsus. [Zugriff: 27.05.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-110.
4. Novo Nordisk A/S (2018): Ozempic®; Fachinformation. Stand: 03/2020 [Zugriff: URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. European Medicines Agency (2020): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Rybelsus. [Zugriff: 09.04.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_de.pdf.
6. European Medicines Agency (2017): Assessment Report - Ozempic. [Zugriff: 22.02.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004174/WC500244165.pdf.
7. European Medicines Agency (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ozempic. [Zugriff: 27.09.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_de.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V Beratungsanforderung 2017-B-214 (Wirkstoff: Semaglutid).
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): 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 - Dapagliflozin; Verfahrensnummer D-045. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf.

10. European Medicines Agency (2012): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
11. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*; 94(4):451-5.
12. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, et al. (2017): Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*; 5(5):341-54.
13. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. (2018): Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes care*; 41(2):258-66.
14. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, et al. (2017): Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*; 5(5):355-66.
15. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. (2016): Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*; 375(19):1834-44.
16. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. (2019): Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*; 381(9):841-51.
17. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, et al. (2019): Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *Jama*; 321(15):1466-80.
18. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. (2019): Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet (London, England)*; 394(10192):39-50.
19. Pieber TR, Bode B, Mertens A, Cho YM, Christiansen E, Hertz CL, et al. (2019): Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*; 7(7):528-39.
20. IQWiG (2017): Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 03.01.2018]. URL: <http://iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁵ 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

Tabelle 4-30: Suchstrategie für RCT in Medline

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search): Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations July 31, 2020; Ovid MEDLINE(R) 1946 to July Week 4 2020; Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 31, 2020;	
Datum der Suche	03.08.2020	
Zeitsegment	1946 bis 31. Juli 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [11]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	semaglutid*.mp.	364
2	Ozempic*.mp.	7
3	Rybelsus*.mp.	3
4	sermaglutid*.mp.	0
5	UNII-53AXN4NNHX.mp.	0
6	53AXN4NNHX.mp.	0
7	910463-68-2.mp.	0
8	GTPL9724.mp.	0
9	EX-A2424.mp.	0
10	(NN-9535 or "NN 9535" or NN9535).mp.	2
11	(NN-9536 or "NN 9536" or NN9536).mp.	0
12	(NN-9931 or "NN 9931" or NN9931).mp.	0
13	("NNC 0113-0217").mp.	0
14	(NN-9924 or "NN 9924" or NN9924).mp.	0
15	(GLP-1-SNAC or "GLP-1 SNAC" or "GLP 1 SNAC" or "GLP 1-SNAC" or GLP-1SNAC or GLP1-SNAC or GLP1SNAC or "GLP1 SNAC").mp.	0
16	(OG-217SC or "OG 217SC" or OG217SC).mp.	0
17	or/1-16	365
18	randomized controlled trial.pt.	510193
19	randomized.mp.	838081
20	placebo.mp.	213388
21	or/18-20	900338
22	17 and 21	156
Zum Zeitpunkt der Suche gab es keinen <i>MeSH term</i> für Semaglutid in Medline.		

Tabelle 4-31: Suchstrategie für RCT in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	03.08.2020	
Zeitsegment	1974 to 2020 July 31	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [11]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	semaglutid*.mp.	1190
2	exp semaglutide/	1125
3	ozempic*.mp.	34
4	rybelsus*.mp.	7
5	sermaglutid*.mp.	0
6	UNII-53AXN4NNHX.mp.	0
7	53AXN4NNHX.mp.	0
8	910463-68-2.mp.	0
9	GTPL9724.mp.	0
10	EX-A2424.mp.	0
11	(NN-9535 or "NN 9535" or NN9535).mp.	14
12	(NN-9536 or "NN 9536" or NN9536).mp.	1
13	(NN-9931 or "NN 9931" or NN9931).mp.	0
14	("NNC 0113-0217").mp.	0
15	(NN-9924 or "NN 9924" or NN9924).mp.	10
16	(GLP-1-SNAC or "GLP-1 SNAC" or "GLP 1 SNAC" or "GLP 1-SNAC" or GLP-1SNAC or GLP1-SNAC or GLP1SNAC or "GLP1 SNAC").mp.	0
17	(OG-217SC or "OG 217SC" or OG217SC).mp.	2
18	or/1-17	1202
19	random*.tw.	1560175
20	placebo*.mp.	457277
21	double-blind*.tw.	211373
22	or/19-21	1815634
23	18 and 22	558

Tabelle 4-32: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	03.08.2020	
Zeitsegment	ohne zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	limitiert auf trials (Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central))	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	semaglutid*	377
2	Ozempic*	10
3	Rybelsus*	0
4	sermaglutid*	0
5	UNII-53AXN4NNHX	0
6	53AXN4NNHX	0
7	910463-68-2	42
8	GTPL9724	0
9	EX-A2424	0
10	NN-9535 or "NN 9535" or NN9535	7
11	NN-9536 or "NN 9536" or NN9536	0
12	NN-9931 or "NN 9931" or NN9931	0
13	"NNC 0113-0217"	3
14	"NN-9924" or "NN 9924" or "NN9924"	3
15	GLP-1-SNAC or "GLP-1 SNAC" or "GLP 1 SNAC" or "GLP 1-SNAC" or GLP-1SNAC or GLP1-SNAC or GLP1SNAC or "GLP1 SNAC"	0
16	OG-217SC or "OG 217SC" or OG217SC	0
17	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	385 [all] 380 [trials]
Zum Zeitpunkt der Suche gab es keinen <i>MeSH term</i> für Semaglutid.		

Die bibliographische Literaturrecherche für direkt vergleichende Studien am 03. August 2020 hat insgesamt 1094 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 331 Treffer als Dubletten identifiziert. 755 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Die verbleibenden 8 Publikationen wurden im Volltext gesichtet.

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Tabelle 4-33: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.08.2020
Suchstrategie	semaglutid OR semaglutide OR ozempic OR rybelsus OR sermaglutide OR sermaglutid OR NN-9535 OR "NN 9535" OR NN9535 OR NN-9536 OR "NN 9536" OR NN9536 OR NN-9931 OR "NN 9931" OR NN9931 OR "NNC 0113-0217" OR NN-9924 OR "NN 9924" OR NN9924 OR UNII-53AXN4NNHX OR 53AXN4NNHX OR GTPL9724 OR EX-A2424 OR 910463-68-2 OR GLP-1-SNAC OR "GLP-1 SNAC" OR "GLP 1 SNAC" OR "GLP 1-SNAC" OR GLP-1SNAC OR GLP1-SNAC OR GLP1SNAC OR "GLP1 SNAC" OR OG-217SC OR "OG 217SC" OR OG217SC
Treffer	142
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.08.2020
Suchstrategie	semaglutid OR semaglutide OR ozempic OR rybelsus OR sermaglutide OR sermaglutid OR NN-9535 OR "NN 9535" OR NN9535 OR NN-9536 OR "NN 9536" OR NN9536 OR NN-9931 OR "NN 9931" OR NN9931 OR "NNC 0113-0217" OR NN-9924 OR "NN 9924" OR NN9924 OR UNII-53AXN4NNHX OR 53AXN4NNHX OR GTPL9724 OR EX-A2424 OR 910463-68-2 OR GLP-1-SNAC OR "GLP-1 SNAC" OR "GLP 1 SNAC" OR "GLP 1-SNAC" OR GLP-

Treffer	1SNAC OR GLP1-SNAC OR GLP1SNAC OR "GLP1 SNAC" OR OG-217SC OR "OG 217SC" OR OG217SC 110
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05.08.2020
Suchstrategie	semaglutid* OR ozempic OR rybelsus OR sermaglutid* OR NN-9535 OR NN 9535 OR NN9535 OR NN-9536 OR NN 9536 OR NN9536 OR NN-9931 OR NN 9931 OR NN9931 OR NNC 0113-0217 OR NN-9924 OR NN 9924 OR NN9924 OR UNII-53AXN4NNHX OR 53AXN4NNHX OR GTPL9724 OR EX-A2424 OR 910463-68-2 OR GLP-1-SNAC OR GLP-1 SNAC OR GLP 1 SNAC OR GLP 1-SNAC OR GLP-1SNAC OR GLP1-SNAC OR GLP1SNAC OR GLP1 SNAC OR OG-217SC OR OG 217SC OR OG217SC
Treffer	419 [222 trials]

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 142 Treffer. Darunter waren keine relevanten Studien.

Die Suche im EU-CTR ergab 110 Treffer. Darunter waren keine relevanten Treffer.

Die Suche im ICTRP Search Portal ergab 419 Treffer, die 222 Studien entsprachen. Darunter waren keine relevanten Treffer.

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

Tabelle 4-34: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
1	NN9535-3744 (SUSTAIN 6)	Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. (2016): Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine; 375(19):1834-44.	Ausschlusskriterium A1 (Patientenpopulation): Einschlusskriterium E1 nur teilweise erfüllt. Aufgrund ihrer speziellen Patientenpopulation (Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko) wird die Studie in Modul 4E ausführlich dargestellt.
2	NN9924-4221 (PIONEER 6)	Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;381(9):841-851. doi:10.1056/NEJMoa1901118	Ausschlusskriterium A1 (Patientenpopulation): Einschlusskriterium E1 nur teilweise erfüllt. Aufgrund ihrer speziellen Patientenpopulation (Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko) wird die Studie in Modul 4E ausführlich dargestellt.
3	NN9535-3626 (SUSTAIN 2)	Ahren B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbol JD, Jacobsen SH, et al. (2017): Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology; 5(5):341-54.	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde mehrheitlich in der Zweifachkombination (+ Metformin) verabreicht. ¹

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
4	NN-9535-3624 (SUSTAIN 3)	Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. (2018): Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. <i>Diabetes care</i> ; 41(2):258-66.	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde mehrheitlich in der Zweifachkombination (+ Metformin) verabreicht. ²
5	NN953-625 (SUSTAIN 4)	Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletic M, Rose L, Axelsen M, et al. (2017): Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> ; 5(5):355-66.	Ausschlussgrund A2 (Intervention) / Ausschlussgrund A3 (Komparator): Im Interventionsarm erfüllen nur diejenigen Patienten das Einschlusskriterium E2, die Semaglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff erhielten (51,4 %). Im Vergleichsarm erfüllen nur diejenigen Patienten das Einschlusskriterium E3, die Insulin glargin + Metformin erhielten (47,8 %). SUSTAIN 4 ist somit nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der Dreifachtherapie gegenüber der zVT Insulin + Metformin geeignet und wird ausgeschlossen. ³
6	NN9924-4222 (PIONEER 3)	Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> . 2019;321(15):1466-1480. doi:10.1001/jama.2019.2942	Ausschlussgrund A3 (Komparator): Der Komparator Sitagliptin entspricht nicht der zVT.
7	NN9924-4224 (PIONEER 4)	Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial [published correction appears in <i>Lancet</i> . 2019 Jul 6;394(10192):e1]. <i>Lancet</i> . 2019;394(10192):39-50. doi:10.1016/S0140-6736(19)31271-1	Ausschlussgrund A3 (Komparator): Der Komparator Liraglutid entspricht nicht der zVT.

#	Bezeichnung	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
8	NN9924-4257 (PIONEER 7)	Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial [published correction appears in Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Sep;7(9):e21]. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(7):528-539. doi:10.1016/S2213-8587(19)30194-9	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Semaglutid wurde als Zusatztherapie zu 1-2 OADs verabreicht. Ausschlussgrund A3 (Komparator): Der Komparator Sitagliptin entspricht nicht der zVT.
<p>1: Nur 5,6 % bzw. 4,9 % der Patienten in den beiden Interventionsarmen wurden in der Dreifachkombination mit Semaglutid + Metformin + TZD behandelt. Eine Auswertung dieser Teilpopulation ist nicht sinnvoll, zumal diese auch nur im Rahmen eines indirekten Vergleichs hätte herangezogen werden können.</p> <p>2: Nur 2,7 % der Patienten im Interventionsarm wurden in der Dreifachkombination mit Semaglutid + Metformin + SU behandelt. Eine Auswertung dieser Teilpopulation ist nicht sinnvoll, zumal diese auch nur im Rahmen eines indirekten Vergleichs hätte herangezogen werden können.</p> <p>3: Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG [20] werden in die Nutzenbewertung solche Studien einbezogen, die „zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium bezüglich der Prüfintervention (Interventionsgruppe der Studie) erfüllen und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium bezüglich der Vergleichsintervention (Vergleichsgruppe der Studie). Ist in einer Studie eines der beiden Kriterien verletzt, wird die Studie aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.“ In der Studie SUSTAIN 4 erhielten laut Studienbericht 51,4 % der Patienten im den Interventionsarmen Semaglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff und 47,8 % der Patienten im Vergleichsarm Insulin + Metformin. Damit erfüllen jeweils < 80 % der Patienten die Einschlusskriterien bezüglich Intervention und Komparator. Eine Auswertung nur der relevanten Teilpopulationen wäre theoretisch möglich, würde jedoch die Randomisierung der Studie verletzen, da in den Interventionsarmen und im Vergleichsarm unterschiedliche Patientenkollektive herangezogen würden. Daher wird von dieser Auswertung abgesehen.</p>			

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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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

Tabelle 4-35: Liste der ausgeschlossenen Studien

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT04469855	Novo Nordisk A/S (2020): NN9535-4347 U1111-1187-9072 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Post-Marketing Surveillance (Special Use-results Surveillance) on Long-term Use With Ozempic®. A Multi-centre, Open-label, Non-interventional Post-marketing Study to Investigate the Long-term Safety and Effectiveness of Ozempic® (Semaglutide) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Under Normal Clinical Practice Condition - ClinicalTrials.gov (NCT04469855). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04469855	A5 (keine RCT)
2	NCT04228354	Novo Nordisk A/S (2020): NN9536-4649 U1111-1241-6257 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2019-004020-37 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide Drug Product Concentrations 0.68 mg/mL and 1.0 mg/mL - ClinicalTrials.gov (NCT04228354). Stand des Eintrags: 11.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04228354	A6 (Dauer)
3	NCT04238962	Novo Nordisk A/S (2020): NN9535-4601 U1111-1239-1473 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2019-003477-25 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EMA)) - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between the Semaglutide D Formulation for the DV3396 Pen-Injector and the Formulation for the PDS290 Pen-Injector Following Subcutaneous Administration of 2 mg Semaglutide - ClinicalTrials.gov (NCT04238962). Stand des Eintrags: 28.04.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04238962	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
4	NCT04261933	Novo Nordisk A/S (2020): NN9535-4617 U1111-1241-6291 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Multi-centre, Prospective, Noninterventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT04261933). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04261933	A5 (keine RCT)
5	NCT04187300	Novo Nordisk A/S (2019): NN9536-4590 U1111-1236-7697 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2019-002909-21 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide Formulation D With the DV3396 Pen-injector and Formulation B With the PDS290 Pen-injector in Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT04187300). Stand des Eintrags: 04.05.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04187300	A1 (Population)
6	NCT04251156	Novo Nordisk A/S (2020): NN9536-4379 U1111-1212-2189 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly on Weight Management in Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT04251156). Stand des Eintrags: 23.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04251156	A1 (Population)
7	NCT04152915	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4588 U1111-1235-3506 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2019-002588-92 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide D Formulations for the DV3396 Pen-Injector and the Formulation for the PDS290 Semaglutide Pen-Injector - ClinicalTrials.gov (NCT04152915). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04152915	A5 (keine RCT)
8	NCT04094415	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4549 U1111-1233-2023 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - SURE ITALY: A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT04094415). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04094415	A5 (keine RCT)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
9	NCT04067999	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4368 U1111-1217-3546 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - SURE SPAIN: A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT04067999). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04067999	A5 (keine RCT)
10	NCT04447859	Tel-Aviv Sourasky Medical Center (2020): 0631-19 - A Randomized Controlled Open Label Pilot Study Examining the Safety of a 16 Week Flexible Titration Regimen vs. Label-recommended 8-week Semaglutide Titration Regimen - ClinicalTrials.gov (NCT04447859). Stand des Eintrags: 25.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04447859	A6 (Dauer)
11	NCT04451837	Region Skane (2020): DIAB1 - Semaglutide and Dapagliflozin in Diabetic Patients With Different Pathophysiology - ClinicalTrials.gov (NCT04451837). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04451837	A7 (Publikationstyp)
12	NCT04083820	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4495 U1111-1222-5620 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Multi-centre, Prospective, Noninterventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT04083820). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04083820	A5 (keine RCT)
13	NCT04109508	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4564 U1111-1233-0878 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2019-002010-40 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Comparative Bioavailability Trial of Steady State Semaglutide Exposure With the Current Formulation (Semaglutide) and a New Formulation (Semaglutide C) of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT04109508). Stand des Eintrags: 09.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04109508	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
14	NCT04097600	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4486 U1111-1226-6257 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2019-000279-17 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Comparative Bioavailability Trial of Steady State Semaglutide Exposure With the Current Formulation (Semaglutide) and a New Formulation (Semaglutide D) of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT04097600). Stand des Eintrags: 09.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04097600	A1 (Population)
15	NCT04175665	LMC Diabetes & Endocrinology Ltd. (2019): SPARE - Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes: Real-world Analysis in the Canadian LMC Diabetes Registry: The SPARE Study - ClinicalTrials.gov (NCT04175665). Stand des Eintrags: 21.02.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04175665	A5 (keine RCT)
16	NCT04287179	Novo Nordisk A/S (2020): NN9535-4650 U1111-1242-5426 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2019-004234-42 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Effect and Safety of Two Different Dose-escalation Regimens for Once-weekly Semaglutide s.c. in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Previously Treated With GLP-1 RAs - ClinicalTrials.gov (NCT04287179). Stand des Eintrags: 07.04.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04287179	A6 (Dauer)
17	NCT03989232	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4506 U1111-1224-5162 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-004529-96 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Efficacy and Safety of Semaglutide 2.0 mg s.c. Once-weekly Compared to Semaglutide 1.0 mg s.c. Once-weekly in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03989232). Stand des Eintrags: 28.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03989232	A2 (Intervention)
18	NCT04012255	Novo Nordisk A/S (2019): NN9536-4475 U1111-1221-9644 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-003923-13 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide Formulations With the DV3396 Pen-injector and With the PDS290 Pen-injector in Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT04012255). Stand des Eintrags: 23.10.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04012255	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
19	NCT04263415	University Medical Centre Ljubljana (2020): sema in PCOS - The Effects of Semaglutide on Modulation of Taste Sensitivity, Tongue Tissue Transcriptome, Gastric Emptying and Central Neural Responses in Women With PCOS and Obesity: a Randomized, Single-blind, Placebo-controlled Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT04263415). Stand des Eintrags: 10.02.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04263415	A1 (Population)
20	NCT04016974	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4303 U1111-1186-6753 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Multiple-dose, Single-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Healthy Chinese Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT04016974). Stand des Eintrags: 09.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04016974	A1 (Population)
21	NCT03929679	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4496 U1111-1222-5565 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Multi-centre, Prospective, Noninterventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03929679). Stand des Eintrags: 20.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03929679	A5 (keine RCT)
22	NCT03987451	Novo Nordisk A/S (2019): NN9931-4492 U1111-1224-4062 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-004484-31 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Investigation of Efficacy and Safety of Semaglutide s.c. Once-weekly Versus Placebo in Subjects With Non-alcoholic Steatohepatitis and Compensated Liver Cirrhosis - ClinicalTrials.gov (NCT03987451). Stand des Eintrags: 11.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03987451	A1 (Population)
23	NCT03876015	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4366 U1111-1199-9050 (Other Identifier: World Health Organisation (WHO)) - A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03876015). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03876015	A5 (keine RCT)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
24	NCT04189848	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4648 2019-83003844-57 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1241-0348 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Trial to Complare the Injection Site Pain Experience of Semaglutide 0.25 mg and Dulaglutide 0.75 mg Administered sc - ClinicalTrials.gov (NCT04189848). Stand des Eintrags: 03.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04189848	A6 (Dauer)
25	NCT03789578	Novo Nordisk A/S (2018): NN1535-4359 U1111-1204-8233 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-004538-27 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial to Investigate Single Dose Pharmacokinetics of NNC0148-0287sema in a Fixed Ratio Compared With Insulin 287 and Semaglutide Given Separately in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03789578). Stand des Eintrags: 23.10.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03789578	A6 (Dauer)
26	NCT04032197	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4430 U1111-1215-4058 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-002289-38 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Atherosclerosis in Patients With Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT04032197). Stand des Eintrags: 28.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04032197	A7 (Publikationstyp)
27	NCT03842202	Novo Nordisk A/S (2019): NN9536-4455 U1111-1215-9915 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-002497-42 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Effect of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly on Gastric Emptying in Subjects With Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03842202). Stand des Eintrags: 07.11.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03842202	A1 (Population)
28	NCT03811561	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4352 U1111-1201-6256 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003619-20 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Long-term Effects of Semaglutide on Diabetic Retinopathy in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03811561). Stand des Eintrags: 28.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03811561	A7 (Publikationstyp)
29	NCT04102189	Novo Nordisk A/S (2019): NN9536-4451 U1111-1215-7560 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-002431-18 (EudraCT Number) - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once Weekly on Weight Management in Adolescents With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT04102189). Stand des Eintrags: 30.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04102189	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
30	NCT04216589	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2019): ACTG A5371 38453 (Registry Identifier: DAIDS-ES Registry Number) - A Single-Arm, Open-Label, Pilot Study of Semaglutide for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), a Metabolic Syndrome With Insulin Resistance, Increased Hepatic Lipids, and Increased Cardiovascular Disease Risk (The SLIM LIVER Study) - ClinicalTrials.gov (NCT04216589). Stand des Eintrags: 07.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04216589	A1 (Population)
31	NCT03648281	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4367 U1111-1204-5181 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - SURE DENMARK/SWEDEN: A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03648281). Stand des Eintrags: 09.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03648281	A5 (keine RCT)
32	NCT03631186	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4443 U1111-1207-6039 (Other Identifier: World Health Organisation (WHO)) - SURE SWITZERLAND: A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03631186). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03631186	A5 (keine RCT)
33	NCT04174755	University College Dublin (2019): SWIFT Study - Semaglutide's Efficacy in Achieving Weight Loss for Those With HIV - ClinicalTrials.gov (NCT04174755). Stand des Eintrags: 25.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04174755	A1 (Population)
34	NCT04466345	University Health Network, Toronto (2020): 19-6283 - Adjunctive Semaglutide for the Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study - ClinicalTrials.gov (NCT04466345). Stand des Eintrags: 10.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04466345	A1 (Population)
35	NCT03811574	Novo Nordisk A/S (2019): NN9536-4382 U1111-1201-1629 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Effect and Safety of Semaglutide Once-weekly in East Asian Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03811574). Stand des Eintrags: 24.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03811574	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
36	NCT03819153	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4321 U1111-1217-6259 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-002878-50 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) JapicCTI-194843 (Registry Identifier: JAPIC (Japan)) - Effect of Semaglutide Versus Placebo on the Progression of Renal Impairment in Subjects With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03819153). Stand des Eintrags: 28.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03819153	A7 (Publikationstyp)
37	NCT03693430	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4378 2017-003726-32 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1202-1740 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Two-year Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly in Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03693430). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03693430	A1 (Population)
38	NCT03638778	Novo Nordisk A/S (2018): NN9924-4427 U1111-1206-6210 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-005023-24 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial Comparing Exposure of Semaglutide When Dosing New Formulations of Oral Semaglutide to Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03638778). Stand des Eintrags: 14.11.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03638778	A1 (Population)
39	NCT03611582	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4375 U1111-1200-8199 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly as Adjunct to Intensive Behavioural Therapy in Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03611582). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03611582	A1 (Population)
40	NCT03611322	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4429 U1111-1206-9372 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-005127-25 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial to Compare Pharmacokinetic Properties of Semaglutide Following Subcutaneous Administration of Semaglutide 1 mg by the DV3372 Device and by the PDS290 Semaglutide Pen-injector - ClinicalTrials.gov (NCT03611322). Stand des Eintrags: 09.01.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03611322	A6 (Dauer)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
41	NCT03548935	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4373 U1111-1200-8053 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003436-36 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly in Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03548935). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03548935	A1 (Population)
42	NCT03457012	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4428 U1111-1205-5853 (Other Identifier: World Health Organisation (WHO)) - SURE CANADA: A Multi-centre, Prospective, Noninterventional Study Investigating the Effectiveness of Once Weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03457012). Stand des Eintrags: 30.01.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03457012	A5 (keine RCT)
43	NCT03548987	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4376 U1111-1201-0898 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003473-34 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly in Subjects With Overweight or Obesity Who Have Reached Target Dose During run-in Period - ClinicalTrials.gov (NCT03548987). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03548987	A1 (Population)
44	NCT03596450	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4416 U1111-1207-6474 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Long Term Comparative Effectiveness of Once Weekly Semaglutide Versus Standard of Care in a Real World Adult US Population With Type 2 Diabetes - a Randomized Pragmatic Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03596450). Stand des Eintrags: 10.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03596450	A5 (keine RCT)
45	NCT04017832	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4309 U1111-1188-1256 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-002589-38 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - China Multi-regional Clinical Trial: Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Metformin - ClinicalTrials.gov (NCT04017832). Stand des Eintrags: 14.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04017832	A7 (Publikationstyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
46	NCT03598621	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4387 U1111-1200-8075 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003437-29 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide Formulations for the DV3372 Device and the Formulation for the PDS290 Semaglutide Pen-injector - ClinicalTrials.gov (NCT03598621). Stand des Eintrags: 09.01.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03598621	A6 (Dauer)
47	NCT03288740	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-3686 U1111-1149-6572 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Single-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Trial to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Semaglutide in Healthy Chinese Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03288740). Stand des Eintrags: 31.07.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03288740	A1 (Population)
48	NCT03689374	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4386 U1111-1200-0164 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003219-20 (Registry Identifier: EudraCT) - Effect of Semaglutide Once-weekly Versus Insulin Aspart Three Times Daily, Both as Add on to Metformin and Optimised Insulin Glargine (U100) in Subjects With Type 2 Diabetes A 52-week, Multi-centre, Multinational, Open-label, Active-controlled, Two Armed, Parallel-group, Randomised Trial in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03689374). Stand des Eintrags: 28.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03689374	A7 (Publikationstyp)
49	NCT03552757	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4374 U1111-1200-8148 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-003414-10 (Other Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly in Subjects With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03552757). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03552757	A2 (Intervention)
50	NCT03574597	Novo Nordisk A/S (2018): EX9536-4388 2017-003380-35 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1200-5564 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - SELECT - Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03574597). Stand des Eintrags: 21.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03574597	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
51	NCT04019197	Case Western Reserve University (2019): STUDY20190121 R01DK121619 (U.S. NIH Grant/Contract) - Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Cardiometabolic Alterations in HIV-associated Lipohypertrophy - ClinicalTrials.gov (NCT04019197). Stand des Eintrags: 15.07.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04019197	A1 (Population)
52	NCT04109547	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4338 U1111-1188-1173 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2018-002590-22 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - China Multi-regional Clinical Trial: Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Diet and Exercise Only - ClinicalTrials.gov (NCT04109547). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04109547	A7 (Publikationstyp)
53	NCT04074161	Novo Nordisk A/S (2019): NN9536-4576 U1111-1233-0977 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Effect and Safety of Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Once Weekly Compared to Liraglutide 3.0 mg Once Daily on Weight Management in Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT04074161). Stand des Eintrags: 12.05.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04074161	A1 (Population)
54	NCT03357380	Novo Nordisk A/S (2017): NN9931-4381 2017-001193-42 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1194-3900 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Trial Investigating the Effect of Subcutaneous Semaglutide on Liver Fibrosis Assessed by Magnetic Resonance Elastography in Subjects With Non-alcoholic Fatty Liver Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03357380). Stand des Eintrags: 31.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03357380	A1 (Population)
55	NCT03985384	Lundquist Institute for Biomedical Innovation at Harbor-UCLA Medical Center (2019): 22174-01 - Effect of Semaglutide on Coronary Atherosclerosis Plaque Progression in Type 2 Diabetics - ClinicalTrials.gov (NCT03985384). Stand des Eintrags: 09.04.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03985384	A7 (Publikationstyp)
56	NCT02877355	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4267 2015-004534-10 (EudraCT Number) U1111-1175-5246 (Other Identifier: WHO) - Investigation of the Effect of Upper Gastrointestinal Disease on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02877355). Stand des Eintrags: 29.04.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02877355	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
57	NCT03724981	Eli Lilly and Company (2018): 17155 H9X-MC-B021 (Other Identifier: Eli Lilly and Company) - Crossover Study Comparing the Dulaglutide (Trulicity) Pen and the Semaglutide (Ozempic) Pen - ClinicalTrials.gov (NCT03724981). Stand des Eintrags: 24.04.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03724981	A6 (Dauer)
58	NCT03144271	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-1820 2007-000303-15 (EudraCT Number) U1111-1193-6996 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Escalation Trial of Single Subcutaneous Doses of NNC 0113-0217 to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03144271). Stand des Eintrags: 08.05.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03144271	A1 (Population)
59	NCT03914326	Novo Nordisk A/S (2019): EX9924-4473 2018-003141-42 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1218-5368 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Semaglutide Cardiovascular Outcomes Trial in Patients With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03914326). Stand des Eintrags: 21.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03914326	A1 (Population)
60	NCT03191396	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4339 2016-004965-22 (Registry Identifier: EudraCT) U1111-1190-5868 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Efficacy and Safety of Semaglutide 1.0 mg Once-weekly Versus Liraglutide 1.2 mg Once-daily as add-on to 1-3 Oral Anti-diabetic Drugs (OADs) in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03191396). Stand des Eintrags: 15.10.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03191396	A3 (Komparator)
61	NCT03086330	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4269 2016-000904-27 (EudraCT Number) U1111-1180-1213 (Other Identifier: WHO (World Health Organization)) JapicCTI-173542 (Registry Identifier: JAPIC) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to SGLT-2i in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. A 30-week Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03086330). Stand des Eintrags: 20.08.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03086330	A2 (Intervention)
62	NCT03574584	Novo Nordisk A/S (2018): NN9747-4261 U1111-1191-5147 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - An Ascending Dose Trial Investigating Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Weekly Doses of NNC0165-1562 and Semaglutide in Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03574584). Stand des Eintrags: 23.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03574584	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
63	NCT03600480	Novo Nordisk A/S (2018): NN9838-4395 U1111-1203-6796 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Investigation of Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Dosing of NNC0174-0833 in Combination With Semaglutide in Subjects Being Overweight or With Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03600480). Stand des Eintrags: 23.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03600480	A1 (Population)
64	NCT02920385	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4279 2015-005558-36 (EudraCT Number) U1111-1177-2807 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Levothyroxine and the Influence of Co-administered Tablets on the Pharmacokinetics of Semaglutide Administered Orally in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02920385). Stand des Eintrags: 14.12.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02920385	A1 (Population)
65	NCT04259801	Novo Nordisk A/S (2020): NN9389-4536 2019-002857-44 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1236-4114 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Investigation of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single and Multiple Doses of NNC0480-0389 in Combination With Semaglutide s.c. - ClinicalTrials.gov (NCT04259801). Stand des Eintrags: 15.04.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04259801	A6 (Dauer)
66	NCT03136484	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4270 2016-000989-35 (EudraCT Number) U1111-1180-3651 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Canagliflozin as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03136484). Stand des Eintrags: 21.01.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03136484	A2 (Intervention)
67	NCT02863328	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4223 2015-005209-36 (EudraCT Number) U1111-1176-6006 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT02863328). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02863328	A2 (Intervention)
68	NCT02827708	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4234 2015-005326-19 (EudraCT Number) U1111-1176-9230 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment - ClinicalTrials.gov (NCT02827708). Stand des Eintrags: 17.02.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02827708	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
69	NCT02557620	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4215 2014-005171-84 (EudraCT Number) U1111-1164-2741 (Other Identifier: WHO) - A Randomised, Double-blind, Placebo Controlled, Double Dummy, Single-centre Trial in Healthy Subjects Comparing the Steady-state Exposure of Semaglutide Administered Subcutaneously Once Daily to Semaglutide Administered Subcutaneously Once Weekly - ClinicalTrials.gov (NCT02557620). Stand des Eintrags: 04.01.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02557620	A1 (Population)
70	NCT02906930	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4233 2015-005622-19 (EudraCT Number) U1111-1177-5112 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-163384 (Other Identifier: JapicCTI) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Diet and Exercise Only. - ClinicalTrials.gov (NCT02906930). Stand des Eintrags: 17.02.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02906930	A3 (Komparator)
71	NCT02863419	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4224 2015-005210-30 (EudraCT Number) U1111-1176-6029 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Liraglutide and Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT02863419). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02863419	A3 (Komparator)
72	NCT04061200	Steno Diabetes Center Copenhagen (2019): 2019-003175-19 - Renal Effects of Treatment With Empagliflozin Alone or in Combination With Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria - A Double Blinded, Randomised, Placebo Controlled, Parallel, Single Center Study - ClinicalTrials.gov (NCT04061200). Stand des Eintrags: 19.08.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04061200	A7 (Publikationstyp)
73	NCT03021187	Novo Nordisk A/S (2017): NN9924-4280 2016-000988-16 (EudraCT Number) U1111-1180-3637 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) JapicCTI-173508 (Other Identifier: JAPIC) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Insulin. A 52-week, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial (PIONEER 8 - Insulin add-on) - ClinicalTrials.gov (NCT03021187). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03021187	A3 (Komparator)
74	NCT03884075	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (2019): 190072 19-DK-0072 - Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, the Hepatic Response to Oral Glucose, and the Effect of Semaglutide (NAFLD HEROES) - ClinicalTrials.gov (NCT03884075). Stand des Eintrags: 03.01.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03884075	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
75	NCT02970942	Novo Nordisk A/S (2016): NN9931-4296 2016-000685-39 (EudraCT Number) U1111-1179-7464 (Other Identifier: WHO) - This Trial is Conducted Globally. The Aim of This Trial is to Investigate Efficacy and Safety of Three Dose Levels of Subcutaneous Semaglutide Once Daily Versus Placebo in Subjects With Non-alcoholic Steatohepatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02970942). Stand des Eintrags: 16.04.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02970942	A1 (Population)
76	NCT02249871	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4141 2013-005513-12 (EudraCT Number) U1111-1151-5077 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Influence of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02249871). Stand des Eintrags: 13.08.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02249871	A1 (Population)
77	NCT02231684	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3687 2013-004566-34 (EudraCT Number) U1111-1149-3980 (Other Identifier: WHO) - A Randomised, Single Centre, Two Period, Incomplete Cross Over Trial in Healthy Subjects Investigating the Pharmacokinetics of Subcutaneous Injections With 1 mg/mL, 3 mg/mL, and 10 mg/mL Semaglutide Strengths and the Absolute Bioavailability of Semaglutide - ClinicalTrials.gov (NCT02231684). Stand des Eintrags: 26.01.2015. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02231684	A1 (Population)
78	NCT03015220	Novo Nordisk A/S (2017): NN9924-4282 U1111-1181-4133 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-173485 (Other Identifier: Japic) - Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide Both in Combination With One OAD in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03015220). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03015220	A1 (Population)
79	NCT02210871	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3651 U1111-1149-3924 (Other Identifier: WHO) 2009-011673-33 (EudraCT Number) - A Multi-centre, Open-label, Parallel-group Trial Investigating the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability After a Single Subcutaneous Injection of Semaglutide in Subjects With Mild, Moderate or Severe Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function - ClinicalTrials.gov (NCT02210871). Stand des Eintrags: 21.12.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02210871	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
80	NCT03018028	Novo Nordisk A/S (2017): NN9924-4281 U1111-1181-4048 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-173489 (Other Identifier: JAPIC) - Dose-response, Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Placebo and Versus Liraglutide, All as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03018028). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03018028	A2 (Intervention)
81	NCT02161588	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4140 U1111-1148-4141 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142572 (Other Identifier: JAPIC) - A Multiple Dose, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02161588). Stand des Eintrags: 03.12.2014. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02161588	A1 (Population)
82	NCT02849080	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4257 2015-005593-38 (EudraCT Number) U1111-1177-5103 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT02849080). Stand des Eintrags: 07.04.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02849080	A3 (Komparator)
83	NCT02016911	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-4082 2013-000550-21 (EudraCT Number) U1111-1139-1272 (Other Identifier: WHO) - Investigation of Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide (NNC0113-0217) in Subjects With Mild, Moderate and Severe Degrees of Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function - ClinicalTrials.gov (NCT02016911). Stand des Eintrags: 15.05.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02016911	A1 (Population)
84	NCT03707990	Novo Nordisk A/S (2018): NN9775-4398 U1111-1212-3615 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A First Human Dose Trial Investigating Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Doses of NNC0165-1875 as Monotherapy and in Combination With Semaglutide in Subjects With Overweight or Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT03707990). Stand des Eintrags: 06.09.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03707990	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
85	NCT02146079	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3634 U1111-1147-6660 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142550 (Registry Identifier: JAPIC) - A Single-centre, Parallel-group, Randomised, Double-blind, Placebocontrolled, Multiple-dose Trial to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and the Safety and Tolerability of Semaglutide in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02146079). Stand des Eintrags: 18.04.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02146079	A1 (Population)
86	NCT04143945	Novo Nordisk A/S (2019): INS-4603 2019-003654-83 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EMA)) U1111-1239-7955 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Trial to Compare the Injection Site Pain Experience of 0.25 mg Semaglutide B and Semaglutide D Administered sc - ClinicalTrials.gov (NCT04143945). Stand des Eintrags: 06.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04143945	A6 (Dauer)
87	NCT02692716	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4221 2015-003563-10 (EudraCT Number) U1111-1173-0750 (Other Identifier: WHO) NL56580.091.16 (Other Identifier: CCMO) - A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02692716). Stand des Eintrags: 27.02.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02692716	A1 (Population)
88	NCT03061214	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4114 U1111-1149-0432 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) CTR20161003 (Registry Identifier: China Drug Trials (China)) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. A 30-week Randomised, Double-blind, Double-dummy, Active-controlled, Parallel-group, Multi-centre and Multi-national Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03061214). Stand des Eintrags: 09.04.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03061214	A2 (Intervention)
89	NCT02060266	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3789 2013-001769-18 (EudraCT Number) U1111-1142-0810 (Other Identifier: WHO) - A Single Centre, Open Label Trial Investigating the Absorption, Metabolism and Excretion After a Single Subcutaneous Dose of [3H]-Semaglutide in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02060266). Stand des Eintrags: 28.03.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02060266	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
90	NCT02773381	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4248 2015-003998-14 (EudraCT Number) U1111-1174-1070 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo on Postprandial Glucose and Triglyceride Metabolism, Energy Intake, Appetite Sensations and Gastric Emptying in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02773381). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02773381	A6 (Dauer)
91	NCT02172313	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4154 2013-004707-39 (EudraCT Number) U1111-1149-8127 (Other Identifier: WHO) - Effect of Food on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02172313). Stand des Eintrags: 21.10.2014. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02172313	A1 (Population)
92	NCT04007107	Novo Nordisk A/S (2019): INS-4582 2019-002284-10 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) U1111-1233-9590 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) - A Trial to Compare the Injection Site Pain Experience of 0.25 mg Semaglutide sc Administered by 2 Different Products - ClinicalTrials.gov (NCT04007107). Stand des Eintrags: 09.09.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04007107	A6 (Dauer)
93	NCT02014259	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-4079 2013-000682-36 (EudraCT Number) U1111-1139-4281 (Other Identifier: WHO) - Investigation of Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Various Degrees of Impaired Renal Function Compared to Subjects With Normal Renal Function - ClinicalTrials.gov (NCT02014259). Stand des Eintrags: 19.04.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02014259	A1 (Population)
94	NCT02607865	Novo Nordisk A/S (2015): NN9924-4222 2015-001351-71 (EudraCT Number) U1111-1168-4339 (Other Identifier: WHO) JAPIC (Other Identifier: JapicCTI-163174) - Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02607865). Stand des Eintrags: 27.02.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02607865	A3 (Komparator)
95	NCT03010475	Novo Nordisk A/S (2017): NN9924-4250 2015-003908-23 (EudraCT Number) U1111-1173-8618 (Other Identifier: UTN) - A Trial Investigating the Effect of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Furosemide and Rosuvastatin in Healthy Subjects. - ClinicalTrials.gov (NCT03010475). Stand des Eintrags: 20.12.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03010475	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
96	NCT02648204	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4216 2014-005375-91 (EudraCT Number) U1111-1164-8495 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Dulaglutide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02648204). Stand des Eintrags: 15.10.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02648204	A2 (Intervention)
97	NCT03466567	Novo Nordisk A/S (2018): NN9924-4394 U1111-1197-9088 (Other Identifier: World Health Organization (WHO)) 2017-002498-21 (Registry Identifier: European Medicines Agency (EudraCT)) - A Trial Investigating the Effect of Probenecid and Ciclosporin on the Pharmacokinetics of SNAC in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03466567). Stand des Eintrags: 19.06.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03466567	A1 (Population)
98	NCT02254291	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-4092 U1111-1140-5334 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142663 (Registry Identifier: JAPIC) - Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly Versus Sitagliptin Once Daily, Both as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02254291). Stand des Eintrags: 13.09.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02254291	A2 (Intervention)
99	NCT03919929	University of Colorado, Denver (2019): 19-0636 1R01DK120612-01A1 (U.S. NIH Grant/Contract) - Treating PCOS With Semaglutide vs Active Lifestyle Intervention - ClinicalTrials.gov (NCT03919929). Stand des Eintrags: 06.05.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03919929	A1 (Population)
100	NCT02207374	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-4091 U1111-1140-3081 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142640 (Registry Identifier: JAPIC) - Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly in Monotherapy or in Combination With One OAD in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Insufficiently Controlled on Diet/Exercise Therapy or OAD Monotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT02207374). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02207374	A2 (Intervention)
101	NCT02147431	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3684 2013-002751-15 (EudraCT Number) U1111-1144-7019 (Other Identifier: WHO) - A Randomised, Single-centre, Double-blind, Cross-over Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Hypoglycaemic Counter-regulation Compared to Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02147431). Stand des Eintrags: 13.08.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02147431	A6 (Dauer)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
102	NCT01619345	Novo Nordisk A/S (2012): NN9924-3957 2011-004162-14 (EudraCT Number) U1111-1123-7450 (Other Identifier: WHO) - Pharmacoscintigraphic Investigation NN9924 in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01619345). Stand des Eintrags: 23.02.2015. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01619345	A1 (Population)
103	NCT02070510	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4065 2013-001087-39 (EudraCT Number) U1111-1140-3741 (Other Identifier: WHO) - An Open-label, Single Arm, Sequential, Single Centre Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide (NNC0113-0217) on Pharmacokinetics of Lisinopril and Warfarin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02070510). Stand des Eintrags: 17.02.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02070510	A1 (Population)
104	NCT02243098	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3818 2013-001288-22 (EudraCT Number) U1111-1140-8551 (Other Identifier: WHO) - An Open-label, One-sequence Cross Over, Single Centre Trial, Investigating the Influence of Semaglutide on the Pharmacokinetics of Single Doses of Atorvastatin and Digoxin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02243098). Stand des Eintrags: 04.04.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02243098	A1 (Population)
105	NCT02249910	Novo Nordisk A/S (2014): NN9924-4145 2013-004820-12 (EudraCT Number) U1111-1150-0801 (Other Identifier: WHO) - An Open-label, Single Arm, Sequential, Single Centre Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on Pharmacokinetics of Metformin and Digoxin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02249910). Stand des Eintrags: 17.02.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02249910	A1 (Population)
106	NCT02128932	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3625 2013-004392-12 (EudraCT Number) U1111-1146-0211 (Other Identifier: WHO) NL47781.018.14 (Registry Identifier: National Registry in The Netherlands) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once Weekly Versus Insulin Glargine Once Daily as Add on to Metformin With or Without Sulphonylurea in Insulin-naïve Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02128932). Stand des Eintrags: 13.06.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02128932	A2 (Intervention) / A3 (Komparator)
107	NCT02845219	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4249 2015-004232-35 (EudraCT Number) U1111-1174-7914 (Other Identifier: WHO) - A Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in an Oral Contraceptive Combination Drug in Healthy Postmenopausal Females - ClinicalTrials.gov (NCT02845219). Stand des Eintrags: 07.06.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02845219	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
108	NCT02305381	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3627 2013-004502-26 (EudraCT Number) U1111-1149-3738 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142729 (Other Identifier: JAPIC) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to Basal Insulin Alone or Basal Insulin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02305381). Stand des Eintrags: 11.06.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02305381	A2 (Intervention)
109	NCT02461589	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4191 2014-003196-39 (EudraCT Number) U1111-1159-4923 (Other Identifier: WHO) - Dose-finding of Semaglutide Administered Subcutaneously Once Daily Versus Placebo and Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02461589). Stand des Eintrags: 31.07.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02461589	A2 (Intervention)
110	NCT03987919	Eli Lilly and Company (2019): 17001 I8F-MC-GPGL (Other Identifier: Eli Lilly and Company) 2018-004422-29 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Open-Label Trial Comparing Efficacy and Safety of Tirzepatide Versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT03987919). Stand des Eintrags: 17.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03987919	A7 (Publikationstyp)
111	NCT01766245	Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-4010 2012-002212-20 (EudraCT Number) U1111-1130-3931 (Other Identifier: WHO) - A Randomised, Single Centre, Double-blind, Two-period, Cross-over Trial in Healthy Subjects Investigating the Bioequivalence Between Subcutaneous Injections of Semaglutide Produced by Two Manufacturing Processes - ClinicalTrials.gov (NCT01766245). Stand des Eintrags: 25.06.2014. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01766245	A1 (Population)
112	NCT02212067	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3635 2013-002173-22 (EudraCT Number) U1111-1143-1206 (Other Identifier: WHO) - A Single-centre, Randomised, Double-blind, Multiple-dose, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Investigating the Effects of Semaglutide on β -cell Function in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02212067). Stand des Eintrags: 07.03.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02212067	A6 (Dauer)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
113	NCT01885208	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3624 2012-004826-92 (EudraCT Number) U1111-1135-8647 (Other Identifier: WHO) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Exenatide ER 2.0 mg Once-weekly as add-on to 1-2 Oral Antidiabetic Drugs (OADs) in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAINâ„ 3 - vs. QW GLP-1) - ClinicalTrials.gov (NCT01885208). Stand des Eintrags: 13.06.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01885208	A2 (Intervention)
114	NCT02064348	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3652 2012-005073-31 (EudraCT Number) U1111-1136-6455 (Other Identifier: WHO) - A Thorough QTc Evaluation of the Effect of Semaglutide on Cardiac Repolarisation in Healthy Subjects: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Three-Arm Parallel Trial With a Nested Cross-Over Design for Positive Control With Moxifloxacin Administration - ClinicalTrials.gov (NCT02064348). Stand des Eintrags: 13.06.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02064348	A1 (Population)
115	NCT02022254	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3817 2012-005072-33 (EudraCT Number) U1111-1136-6442 (Other Identifier: WHO) - An Open-label, One-sequence Cross Over, Single Centre Trial, Investigating the Influence of Semaglutide on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin and Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02022254). Stand des Eintrags: 04.04.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02022254	A1 (Population)
116	NCT02054897	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3623 2013-000632-94 (EudraCT Number) U1111-1139-3090 (Other Identifier: WHO) JapicCTI-142442 (Registry Identifier: JAPIC) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo in Drug-naïve Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT02054897). Stand des Eintrags: 12.06.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02054897	A2 (Intervention)
117	NCT02453711	Novo Nordisk A/S (2015): NN9536-4153 2014-001540-38 (EudraCT Number) U1111-1155-4660 (Other Identifier: WHO) - Investigation of Safety and Efficacy of Once-daily Semaglutide in Obese Subjects Without Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT02453711). Stand des Eintrags: 17.04.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02453711	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
118	NCT01930188	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3626 2012-004827-19 (EudraCT Number) U1111-1135-8730 (Other Identifier: WHO) 132366 (Other Identifier: JapicCTI) CTRI/2014/05/004626 (Registry Identifier: Clinical Trial Registry India (CTRI)) - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin and/or TZD in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAINâ„„,ç 2 - vs. DPP-4 Inhibitor) - ClinicalTrials.gov (NCT01930188). Stand des Eintrags: 13.06.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01930188	A2 (Intervention)
119	NCT02079870	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3685 2013-000012-24 (EudraCT Number) U1111-1138-2039 (Other Identifier: WHO) - A Single-centre, Randomised, Double-blind Two-period Cross-over Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Energy Intake, Appetite Sensations, Postprandial Glucose and Triglyceride Metabolism and Gastric Emptying in Obese Subjects Compared With Placebo - ClinicalTrials.gov (NCT02079870). Stand des Eintrags: 02.12.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02079870	A1 (Population)
120	NCT01272973	Novo Nordisk A/S (2011): NN9924-3692 U1111-1118-0257 (Other Identifier: Who) 2010-019951-23 (EudraCT Number) - Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01272973). Stand des Eintrags: 23.02.2015. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01272973	A1 (Population)
121	NCT01720446	Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-3744 2012-002839-28 (EudraCT Number) U1111-1131-7227 (Other Identifier: WHO) - A Long-term, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multinational, Multi-centre Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAINâ„„,ç 6 - Long-term Outcomes) - ClinicalTrials.gov (NCT01720446). Stand des Eintrags: 27.06.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01720446	A1 (Population)
122	NCT01037582	Novo Nordisk A/S (2009): NN9924-3691 2009-012366-31 (EudraCT Number) U1111-1112-7564 (Other Identifier: WHO) - Investigation on Safety, Tolerability and Bioavailability of Oral NN9924 in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01037582). Stand des Eintrags: 03.01.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01037582	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
123	NCT01923181	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-3790 2012-004994-16 (EudraCT Number) U1111-1136-4716 (Other Identifier: WHO) - Multiple Dose Trial Examining Dose Range, Escalation and Efficacy of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01923181). Stand des Eintrags: 26.02.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01923181	A2 (Intervention)
124	NCT04126603	Sabyasachi Sen (2019): NCR191206 - Impact of Semaglutide (Long Acting GLP1 Agonist) on Peripheral Blood Derived CD34+ Endothelial Cells (EPCs) and Subcutaneous Fat Derived Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) in Type 2 Diabetes Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT04126603). Stand des Eintrags: 15.10.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04126603	A7 (Publikationstyp)
125	NCT00851773	Novo Nordisk A/S (2009): NN9535-3633 2008-006325-13 (EudraCT Number) - A Randomised, Double Blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multiple Doses, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Profiles of NN9535 in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects After Weekly Subcutaneous Injections. - ClinicalTrials.gov (NCT00851773). Stand des Eintrags: 23.02.2015. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00851773	A1 (Population)
126	NCT00833716	Novo Nordisk A/S (2009): NN9535-3616 - An Open-label Trial Investigating the Pharmacokinetics and the Tolerability of NN9535 in Subjects With Normal Renal Function and Various Degrees of Impaired Renal Function - ClinicalTrials.gov (NCT00833716). Stand des Eintrags: 04.04.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00833716	A6 (Dauer)
127	NCT00813020	Novo Nordisk A/S (2008): NN9535-3679 2008-004990-17 (EudraCT Number) - A Randomised, Single Centre, Double-blind, Incomplete Block Trial to Test for Equivalence Between Subcutaneous Injections of the GLP-1 Analogue NN9535 in 1 mg/ml, 3 mg/ml and 10 mg/ml Concentrations in Healthy Male Subject - ClinicalTrials.gov (NCT00813020). Stand des Eintrags: 23.02.2015. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00813020	A1 (Population)
128	NCT03899402	State University of New York at Buffalo (2019): STUDY00002775 1987 (Other Identifier: Diabetes and Endocrinology Research Foundation) - Triple Therapy for Type 1 Diabetes With Insulin, Semaglutide, and Dapagliflozin - ClinicalTrials.gov (NCT03899402). Stand des Eintrags: 02.10.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03899402	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
129	NCT01324505	Novo Nordisk A/S (2011): NN9535-3819 U1111-1119-2214 (Other Identifier: WHO) 2010-022435-11 (EudraCT Number) - An Open-label, One-sequence Cross-over, Single Centre Trial Investigating the Influence of Semaglutide on Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in an Oral Contraceptive Combination Drug After Multiple Dose Administration of Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01324505). Stand des Eintrags: 08.02.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01324505	A6 (Dauer)
130	NCT04200625	University of Miami (2019): 20190944 - Effects of Semaglutide vs Dulaglutide on Epicardial Adipose Tissue Thickness in Subjects With Type 2 Diabetes and Obesity - ClinicalTrials.gov (NCT04200625). Stand des Eintrags: 16.12.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04200625	A4 (Endpunkte)
131	NCT00696657	Novo Nordisk A/S (2008): NN9535-1821 2007-003956-12 (EudraCT Number) - Investigation of Safety and Efficacy of Five Doses of Semaglutide Versus Placebo and Open-label Liraglutide, as Add on Therapy, in Subjects Diagnosed With Type 2 Diabetes Currently Treated With Metformin or Controlled With Diet and Exercise A 12 Week Multi-centre, Multi National, Double-blind, Placebo-controlled, Randomised, Nine Armed Parallel Group, Dose Finding Trial - ClinicalTrials.gov (NCT00696657). Stand des Eintrags: 14.08.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00696657	A6 (Dauer)
132	NCT01572753	Novo Nordisk A/S (2012): NN9924-3794 2010-019653-17 (EudraCT Number) U1111-1120-6776 (Other Identifier: WHO) - A Single Centre, Multiple Dose, Open Label Randomised Trial to Evaluate the Effect of Post Dose Meal Timings and the Effect of Volume of Water With Dosing on the Pharmacokinetic Properties of Oral Semaglutide in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01572753). Stand des Eintrags: 27.02.2017. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01572753	A1 (Population)
133	NCT01866748	Novo Nordisk A/S (2013): NN9928-4048 2012-003199-38 (EudraCT Number) U1111-1132-4190 (Other Identifier: WHO) - Investigation on Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue (Semaglutide) in an Oral Formulation in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01866748). Stand des Eintrags: 28.04.2014. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01866748	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
134	NCT04383197	University of Copenhagen (2020): H-19008233 - Effects of 12 Weeks of Endurance Exercise Training Alone or in Combination With Glucagon Like Peptide 1 Receptor Agonist (GLP-1 RA) Treatment on Insulin Secretory Capacity in Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT04383197). Stand des Eintrags: 12.05.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04383197	A6 (Dauer)
135	NCT03659682	Oslo University Hospital (2018): 120262PARK - Effect of GLPIR Stimulation on Neuroprotection and Inflammation in Parkinson's Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03659682). Stand des Eintrags: 06.09.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03659682	A1 (Population)
136	NCT04153929	Boehringer Ingelheim (2019): 1404-0002 2019-002390-60 (EudraCT Number) - A Phase II, Randomized, Parallel Group, Dose-finding Study of Subcutaneously Administered BI 456906 for 16 Weeks, Compared With Placebo and Open-label Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. - ClinicalTrials.gov (NCT04153929). Stand des Eintrags: 28.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04153929	A6 (Dauer)
137	NCT01686945	Novo Nordisk A/S (2012): NN9924-3991 2012-000361-20 (EudraCT Number) U1111-1127-4408 (Other Identifier: WHO) - Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects and Male Subjects With Type 2 Diabetes - ClinicalTrials.gov (NCT01686945). Stand des Eintrags: 04.01.2019. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01686945	A1 (Population)
138	NCT03951753	Eli Lilly and Company (2019): 17091 I8F-MC-GPGT (Other Identifier: Eli Lilly and Company) 2018-003343-37 (EudraCT Number) - The Effect of Tirzepatide on β ± and β ² Cell Function and Insulin Sensitivity in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus - ClinicalTrials.gov (NCT03951753). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03951753	A2 (Intervention)
139	NCT03987074	Gilead Sciences (2019): GS-US-454-5533 - A Proof of Concept, Open-Label Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Monotherapy and Combination Regimens in Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) - ClinicalTrials.gov (NCT03987074). Stand des Eintrags: 29.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03987074	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
140	NCT02911870	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4247 2015-002418-54 (EudraCT Number) U1111-1170-7054 (Other Identifier: WHO) - A Thorough QTc Trial Evaluating the Effect of SNAC on Cardiac Repolarisation in Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02911870). Stand des Eintrags: 12.01.2018. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02911870	A1 (Population)
141	NCT04135287	Dasman Diabetes Institute (2019): RA HM-2019-004 - Relationship Between Improvement in Insulin Secretion and Decrease in HbA1c in GLP-1 RA Therapy in T2DM Patients - ClinicalTrials.gov (NCT04135287). Stand des Eintrags: 21.07.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04135287	A7 (Publikationstyp)
142	NCT01511393	United BioSource, LLC (2011): NN2211-3965 U1111-1125-4362 (Other Identifier: WHO) - Medullary Thyroid Carcinoma Surveillance Study: A Case-Series Registry - ClinicalTrials.gov (NCT01511393). Stand des Eintrags: 25.03.2020. [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01511393	A1 (Population)
EU CTR			
143	2007-003956-12	Novo Nordisk A/S (2008): NN9535-1821 - Investigation of safety and efficacy of five doses of NNC 0113-0217 versus placebo and open-label liraglutide, as add on therapy, in subjects diagnosed with type 2 diabetes currently treated with metformin or controlled with diet and exercise - EU-CTR (2007-003956-12). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003956-12	A6 (Dauer)
144	2019-003654-83	Novo Nordisk A/S (2019): INS-4603 - A TRIAL TO COMPARE THE INJECTION SITE PAIN EXPERIENCE OF 0.25 MG SEMAGLUTIDE B AND SEMAGLUTIDE D ADMINISTERED SC - EU-CTR (2019-003654-83). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003654-83	A6 (Dauer)
145	2019-002284-10	Novo Nordisk A/S (2019): INS-4582 - A TRIAL TO COMPARE THE INJECTION SITE EXPERIENCE OF 0.25 MG SEMAGLUTIDE SC ADMINISTERED BY 2 DIFFERENT PRODUCTS - EU-CTR (2019-002284-10). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002284-10	A6 (Dauer)
146	2019-004234-42	Novo Nordisk A/S (2020): NN9535-4650 - Effect and safety of two different dose-escalation regimens for once-weekly semaglutide s.c. in subjects with type 2 diabetes mellitus previously treated with GLP-1 RAs - EU-CTR (2019-004234-42). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004234-42	A7 (Publikationstyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
147	2010-021560-15	Novo Nordisk A/S (2011): NN9068-3697 - A 26 week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26 week extension - EU-CTR (2010-021560-15). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021560-15	A2 (Intervention)
148	2019-003844-57	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4648 - A TRIAL TO COMPARE THE INJECTION SITE PAIN EXPERIENCE OF SEMAGLUTIDE 0.25 MG AND DULAGLUTIDE 0.75 MG ADMINISTERED SC - EU-CTR (2019-003844-57). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003844-57	A6 (Dauer)
149	2018-004120-11	University of Glasgow (2020): GN17DI706 - Triple Therapy for Type 1 Diabetes with Insulin, Semaglutide and Dapagliflozin - EU-CTR (2018-004120-11). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004120-11	A1 (Population)
150	2019-000781-38	Aarhus University Hospital (2019): sempa1 - Effect of Empagliflozin and Semaglutide on Cardio-Renal Target Organ Damage in patients with type 2 diabetes – A randomized Trial - EU-CTR (2019-000781-38). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000781-38	A7 (Publikationstyp)
151	2018-002878-50	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4321 - Effect of semaglutide versus placebo on the progression of renal impairment in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease - EU-CTR (2018-002878-50). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002878-50	A7 (Publikationstyp)
152	2016-005049-21	LLC Merz Pharma, Russia (2017): MRZ-R-201212_01001_N_2 - in Pediatric Cerebral Palsy - EU-CTR (2016-005049-21). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005049-21	A1 (Population)
153	2017-003619-20	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4352 - Long-term effects of semaglutide on diabetic retinopathy in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2017-003619-20). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003619-20	A7 (Publikationstyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
154	2019-003175-19	Steno Diabetes Center Copenhagen (2019): U1111-1206-7541 - - A double blinded, randomised, placebo controlled, parallel, single center study - EU-CTR (2019-003175-19). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003175-19	A7 (Publikationstyp)
155	2019-002390-60	Boehringer Ingelheim España, S.A. (2019): 1404-0002 - A Phase II, randomized, parallel group, dose-finding study of subcutaneously administered BI 456906 for 16 weeks, compared with placebo and open-label semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus. - EU-CTR (2019-002390-60). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002390-60	A6 (Dauer)
156	2018-004422-29	Eli Lilly and Company (2019): I8F-MC-GPGL - Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-2) - EU-CTR (2018-004422-29). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004422-29	A7 (Pubikationstyp)
157	2018-004484-31	Novo Nordisk A/S (2019): NN9931-4492 - Investigation of efficacy and safety of semaglutide s.c. once-weekly versus placebo in subjects with non-alcoholic steatohepatitis and compensated liver cirrhosis - EU-CTR (2018-004484-31). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004484-31	A1 (Population)
158	2017-003219-20	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4386 - metformin and optimised insulin glargine (U100) in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2017-003219-20). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003219-20	A7 (Publikationstyp)
159	2007-002060-10	ikfe GmbH (2007): NN-PEN-003 - administered with the Exubera® device - EU-CTR (2007-002060-10). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002060-10	A4 (Endpunkte)
160	2011-003614-17	University Medical Center Hamburg-Eppendorf (2011): NN-Aberle-001 - GLP-1 analog Liraglutide - EU-CTR (2011-003614-17). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003614-17	A2 (Intervention)
161	2019-001281-14	Medical University of Graz (2019): Protocol_NN-ExFiasp_V_5.2 - injection of fast-acting insulin aspart (Fiasp®) in comparison to insulin aspart (NovoRapid®) around exercise in participants with type 1 diabetes - EU-CTR (2019-001281-14). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001281-14	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
162	2017-003473-34	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4376 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity who have reached target dose during run-in period - EU-CTR (2017-003473-34). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003473-34	A1 (Population)
163	2018-002431-18	Novo Nordisk A/S (2019): NN9536-4451 - overweight or obesity - EU-CTR (2018-002431-18). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002431-18	A1 (Population)
164	2018-002590-22	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4338 - China multi-regional clinical trial: Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with diet and exercise only - EU-CTR (2018-002590-22). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002590-22	A7 (Publikationstyp)
165	2018-002589-38	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4309 - PIONEER 12 China multi-regional clinical trial: Efficacy and safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with metformin - EU-CTR (2018-002589-38). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002589-38	A7 (Publikationstyp)
166	2017-003726-32	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4378 - Two-year effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - EU-CTR (2017-003726-32). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003726-32	A1 (Population)
167	2017-003380-35	Novo Nordisk A/S (2018): EX9536-4388 - SELECT - Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity - EU-CTR (2017-003380-35). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003380-35	A1 (Population)
168	2020-000913-33	University of gothenburg (2020): DIAB1 - Semaglutide and dapagliflozin in diabetic patients with different pathophysiology - EU-CTR (2020-000913-33). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000913-33	A7 (Publikationstyp)
169	2012-004994-16	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-3790 - Multiple dose trial examining dose range, escalation and efficacy of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2012-004994-16). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004994-16	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
170	2017-003436-36	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4373 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - EU-CTR (2017-003436-36). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003436-36	A1 (Population)
171	2007-000934-38	Generex Biotechnology Corporation (2007): CP-BR-1-2007 - Prospective, Randomized, Single-Blinded, Multi-Center Phase II Trial of the HER2/neu Peptide GP2 + GM-CSF Vaccine versus GM-CSF Alone in HLA-A2+ OR the Modified HER2/neu Peptide AE37 + GM-CSF Vaccine versus GM-CSF Alone in HLA-A2- Node-Positive and High-Risk Node-Negative Breast Cancer Patients to Prevent Recurrence - EU-CTR (2007-000934-38). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000934-38	A1 (Population)
172	2009-016869-28	Novo Nordisk A/S (2010): F13CD-3760 (mentorâ,,ç4) - A Phase 3b Trial Investigating the Pharmacokinetics and Safety Profile of a Single Intravenous Dose of rFXIII in Paediatric (1 to less than 6 Years Old) Subjects with Congenital FXIII A-subunit Deficiency - EU-CTR (2009-016869-28). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016869-28	A1 (Population)
173	2017-002998-20	University of Leicester (2018): UNOLE0626 - Effectiveness and cost of integrating a protocol with use of liraglutide 3.0mg into an obesity service (STRIVE Study) - EU-CTR (2017-002998-20). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002998-20	A1 (Population)
174	2010-023503-10	FUNDACION SEIMC-GESIDA (2010): GESIDA6710 - Ensayo clÃnico piloto, abierto, controlado y aleatorizado para evaluar la actividad de fosamprenavir frente al virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1 en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Estudio FOSTER-C - EU-CTR (2010-023503-10). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023503-10	A8 (Sprache)
175	2018-004529-96	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4506 - Efficacy and safety of semaglutide 2.0 mg s.c. once-weekly compared to semaglutide 1.0 mg s.c. once-weekly in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2018-004529-96). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004529-96	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
176	2018-003141-42	Novo Nordisk A/S (2019): EX9924-4473 - Semaglutide cardiovascular outcomes trial in patients with type 2 diabetes - EU-CTR (2018-003141-42). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003141-42	A7 (Publikationstyp)
177	2005-002830-36	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2005): EORTC 06011 - phase III study - EU-CTR (2005-002830-36). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002830-36	A1 (Population)
178	2005-000679-16	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2005): EORTC 06023 - Randomized phase II trial with infliximab (Remicade) in patients with myelodysplastic syndrome and a relatively low risk of developing acute leukemia - EU-CTR (2005-000679-16). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000679-16	A1 (Population)
179	2015-005326-19	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4234 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes and moderate renal impairment. A 26-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial - EU-CTR (2015-005326-19). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005326-19	A1 (Population)
180	2015-003563-10	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4221 - A trial investigating the cardiovascular safety of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2015-003563-10). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003563-10	A1 (Population)
181	2015-005210-30	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4224 - A 52-week randomised, double-blind, active- and placebo-controlled trial - EU-CTR (2015-005210-30). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005210-30	A3 (Komparator)
182	2017-003414-10	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4374 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes - EU-CTR (2017-003414-10). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003414-10	A1 (Population)
183	2015-005622-19	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4233 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with diet and exercise only. A 26-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial - EU-CTR (2015-005622-19). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005622-19	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
184	2015-001351-71	Novo Nordisk A/S (2015): NN9924-4222 - Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2015-001351-71). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001351-71	A3 (Komparator)
185	2012-005496-14	Merz Pharmaceuticals GmbH (2016): MRZ60201_3072_1 - Prospective, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of three doses Xeomin® (incobotulinumtoxinA, NT 201) for the treatment of upper limb spasticity alone or combined upper and lower limb spasticity in children and adolescents (age 2 - 17 years) with cerebral palsy. - EU-CTR (2012-005496-14). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005496-14	A1 (Population)
186	2016-000685-39	Novo Nordisk A/S (2016): NN9931-4296 - A 72-week randomised, double-blind, placebo-controlled, six-armed parallel group, multi-centre, multinational trial - EU-CTR (2016-000685-39). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000685-39	A1 (Population)
187	2016-000988-16	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4280 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus treated with insulin - A 52-week, randomised, placebo-controlled trial, double-blinded during the initial 26 weeks - EU-CTR (2016-000988-16). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000988-16	A3 (Komparator)
188	2014-001540-38	Novo Nordisk A/S (2015): NN9536-4153 - A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, sixteen-armed, parallel group, multi-centre, multinational trial with liraglutide 3.0 mg as active comparator - EU-CTR (2014-001540-38). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001540-38	A2 (Intervention)
189	2015-005209-36	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4223 - A 52-week Randomised, Open-label, Active-controlled Trial - EU-CTR (2015-005209-36). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005209-36	A3 (Komparator)
190	2011-001959-37	Eisai Limited (2011): E7449-E044-101 - An open label, multicenter, Phase 1/2 Study of Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor E7449 as Single Agent in Subjects with Advanced Solid Tumours or with B-cell Malignancies and in Combination with Temozolomide(TMZ) or with Carboplatin and Paclitaxel in Subjects with Advanced Solid Tumors - EU-CTR (2011-001959-37). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001959-37	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
191	2015-005593-38	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4257 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation versus Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. A 52 week Randomised, Open-label, Active-controlled Trial with a 52-week Extension Phase - EU-CTR (2015-005593-38). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005593-38	A2 (Intervention)
192	2014-003196-39	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4191 - Dose-finding of semaglutide administered subcutaneously once daily versus placebo and liraglutide in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, multicentre, double-blind, randomised, controlled dose-finding trial - EU-CTR (2014-003196-39). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003196-39	A2 (Intervention)
193	2016-004965-22	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4339 - Efficacy and safety of semaglutide 1.0 mg once-weekly versus liraglutide 1.2 mg once-daily as add-on to 1-3 oral anti-diabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2016-004965-22). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004965-22	A3 (Komparator)
194	2013-004392-12	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3625 - Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2013-004392-12). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004392-12	A2 (Intervention) / A3 (Komparator)
195	2012-004826-92	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3624 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus exenatide ER 2.0 mg once-weekly as add-on to 1-2 oral antidiabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2012-004826-92). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004826-92	A2 (Intervention)
196	2016-000989-35	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4270 - Efficacy and safety of semaglutide versus canagliflozin as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2016-000989-35). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000989-35	A2 (Intervention)
197	2016-000904-27	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4269 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add on to SGLT-2i in subjects with type 2 diabetes mellitus. A 30-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial - EU-CTR (2016-000904-27). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000904-27	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
198	2013-004502-26	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3627 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2013-004502-26). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004502-26	A3 (Komparator)
199	2013-000632-94	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3623 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo in drug-naïve subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2013-000632-94). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000632-94	A2 (Intervention)
200	2014-005375-91	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4216 - Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2014-005375-91). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005375-91	A2 (Intervention)
201	2012-002764-27	St. James Hospital, Ireland (2013): NILVAD2012 - A European multicentre double-blind placebo controlled phase III trial of nilvadipine in mild to moderate Alzheimer's disease - EU-CTR (2012-002764-27). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002764-27	A1 (Population)
202	2010-023803-92	Novo Nordisk A/S (2011): NN1731-3562 - Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Treatment of Acute Bleeding Episodes in Patients with Congenital Haemophilia and Inhibitors - EU-CTR (2010-023803-92). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023803-92	A1 (Population)
203	2004-000020-32	Bristol Myers Squibb International Corporation (2005): CV131-176 - Treatment for Severe Hypertension - EU-CTR (2004-000020-32). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000020-32	A1 (Population)
204	2012-002839-28	Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-3744 - A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2012-002839-28). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002839-28	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
205	2010-019261-28	Novo Nordisk A/S (2010): NN8555-3796 - A randomised, single-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to assess clinical efficacy of NNC 0142-0000-0002 in subjects with active rheumatoid arthritis - EU-CTR (2010-019261-28). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019261-28	A1 (Population)
206	2011-002336-72	Novo Nordisk A/S (2011): NN9068-3912 - A 26-weeks randomised, parallel two-arm, double-blind, multi-centre, multinational, treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide with insulin degludec in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2011-002336-72). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002336-72	A2 (Intervention)
207	2012-004827-19	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3626 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus sitagliptin once-daily as add-on to metformin and/or TZD in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2012-004827-19). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004827-19	A2 (Intervention)
208	2017-004611-38	Bond Avillion 2 Development LP (2018): AV002 - A phase 2b randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center 12-week study with an additional 40-week follow-up assessment of efficacy, safety and tolerability of M1095 in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis - EU-CTR (2017-004611-38). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004611-38	A1 (Population)
209	2010-023069-24	Novo Nordisk A/S (2011): NN7999-3747 - A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Haemophilia B - EU-CTR (2010-023069-24). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023069-24	A1 (Population)
210	2008-001061-29	Novo Nordisk A/S (2008): NN8630-1823 - A randomised, double blind, placebo-controlled, multiple dose, dose-escalating, sequential dose group trial investigating safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegylated long-acting human growth hormone (NNC126-0083) in Growth Hormone deficient adults (AGHD) - EU-CTR (2008-001061-29). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001061-29	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
211	2008-008240-25	Novo Nordisk A/S (2009): NN8630-1824 - A randomised, open-labelled, single dose, dose-escalation trial investigating safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegylated long-acting human growth hormone (NNC126-0083) compared to Norditropin NordiFlexi [®] in growth hormone deficient children - EU-CTR (2008-008240-25). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008240-25	A1 (Population)
212	2010-023921-39	Novo Nordisk A/S (2011): NN7008-3893 - Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of NNC 0155-0000-0004 (N8) in Patients with Haemophilia A - EU-CTR (2010-023921-39). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023921-39	A1 (Population)
213	2010-023072-17	Novo Nordisk A/S (2011): NN7999-3775 - Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B - EU-CTR (2010-023072-17). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023072-17	A1 (Population)
214	2011-001142-15	Novo Nordisk A/S (2011): NN7088-3859 - A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A - EU-CTR (2011-001142-15). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001142-15	A1 (Population)
215	2012-001711-23	Novo Nordisk A/S (2012): NN7088-3885 - A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A - EU-CTR (2012-001711-23). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001711-23	A1 (Population)
216	2004-000623-16	Boehringer Ingelheim Ltd (2005): 1100.1454 - A retrospective study to compare the 3-year antiviral efficacy of nevirapine and efavirenz in combination with D4T and 3TC in 2NN patients - EU-CTR (2004-000623-16). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000623-16	A5 (keine RCT)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
217	2012-004299-20	Transition Therapeutics Ireland Ltd (2013): ELND005-AG201 - A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Efficacy and Safety Study of Oral ELND005 for Treatment of Agitation and Aggression in Patients With Moderate to Severe Alzheimer's™ Disease - EU-CTR (2012-004299-20). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004299-20	A1 (Population)
218	2010-021283-14	Novo Nordisk A/S (2010): NN8226-3875 - (109-0012) in subjects with rheumatoid arthritis - EU-CTR (2010-021283-14). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021283-14	A1 (Population)
219	2014-003923-23	Imperial College London (2015): 1.1 - GLP-1 Receptor Agonist interVentlon for poor responders afTer bariAtric Surgery: The GRAVITAS trial - EU-CTR (2014-003923-23). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003923-23	A1 (Population)
220	2011-001033-16	Novo Nordisk A/S (2011): NN7008-3809 - Previously Untreated Patients with Haemophilia A - EU-CTR (2011-001033-16). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001033-16	A1 (Population)
221	2011-001144-30	Novo Nordisk A/S (2011): NN7088-3860 - Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A - EU-CTR (2011-001144-30). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001144-30	A1 (Population)
222	2009-015721-36	Novo Nordisk A/S (2010): NN1250-3725 - treatment regimen - EU-CTR (2009-015721-36). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015721-36	A2 (Intervention)
223	2009-017814-56	Novo Nordisk A/S (2010): NN5401-3599 - antidiabetic drugs (OADs) - EU-CTR (2009-017814-56). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017814-56	A2 (Intervention)
224	2010-023070-40	Novo Nordisk A/S (2011): NN7999-3773 - An Open-label, Multi-centre, Un-controlled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B - EU-CTR (2010-023070-40). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023070-40	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
225	2007-005317-19	Novo Nordisk A/S (2008): NN2211-1842 - A 26-week, randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational trial with a 26-week extension - EU-CTR (2007-005317-19). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005317-19	A2 (Intervention)
226	2005-003417-32	Novo Nordisk A/S (2006): NN2211-1572 - A six-month double-blind, double-dummy, randomised, active control, parallel-group, multi-centre, multi-national trial with an 18 months trial extension period - EU-CTR (2005-003417-32). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003417-32	A2 (Intervention)
227	2009-011791-30	Novo Nordisk A/S (2009): NN8209-3607 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple dose trial of NNC 0151-0000-0000 in subjects with rheumatoid arthritis - EU-CTR (2009-011791-30). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011791-30	A1 (Population)
228	2010-022304-50	Novo Nordisk A/S (2010): NN1250-3847 - A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec three times weekly in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms - EU-CTR (2010-022304-50). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022304-50	A2 (Intervention)
229	2009-016779-31	Novo Nordisk A/S (2010): NN5401-1982 - 1 Diabetes - EU-CTR (2009-016779-31). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016779-31	A1 (Population)
230	2009-012923-27	Novo Nordisk A/S (2010): NN1250-3770 - Begin [®] : Flex T1. A 26-week trial investigating the dosing flexibility, efficacy and safety of NN1250 in subjects with type 1 diabetes with a 26-week extension. - EU-CTR (2009-012923-27). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012923-27	A1 (Population)
231	2009-011399-31	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-3718 - BEGIN [®] : EASY PM - EU-CTR (2009-011399-31). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011399-31	A2 (Intervention)
232	2008-008306-43	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-1995 - A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes - EU-CTR (2008-008306-43). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008306-43	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
233	2005-003415-71	Novo Nordisk A/S (2006): NN2211-1697 - A six-month randomised, double-blind, parallel-group, multi-centre, multi-national trial with an open-label treat-to-target insulin glargine control arm - EU-CTR (2005-003415-71). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003415-71	A2 (Intervention)
234	2007-000830-38	UCB Pharma S.A. (2008): C87080 - A Phase IIIB, multi-centre open label, follow-up study to evaluate the safety and efficacy of certolizumab pegol administered concomitantly with DMARDs in subjects with active rheumatoid arthritis who participated in the study C87076. - EU-CTR (2007-000830-38). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000830-38	A1 (Population)
235	2007-000828-40	UCB Pharma S.A. (2008): C87076 - A Phase IIIB, multi-centre, double-blind randomized, placebo-controlled, parallel group 52-week study to evaluate safety and efficacy of the PEGylated anti-TNF α Fab ϵ fragment, certolizumab pegol, administered concomitantly with stable-dose DMARDs in patients with moderate to low disease activity rheumatoid arthritis. - EU-CTR (2007-000828-40). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000828-40	A1 (Population)
236	2008-005776-27	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-3579 - A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combination with oral anti-diabetic drugs (OAD), in subjects with type 2 diabetes mellitus currently treated with OAD(s) and qualifying for more intensified treatment - EU-CTR (2008-005776-27). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005776-27	A2 (Intervention)
237	2009-015816-17	Novo Nordisk A/S (2010): NN1250-3667 - diabetes - EU-CTR (2009-015816-17). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015816-17	A2 (Intervention)
238	2008-005768-15	Novo Nordisk A/S (2009): NN5401-3592 - A 26-week, randomised, open-labelled, two-arm, parallel-group, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of soluble insulin analogue combination (SIAC) twice daily (BID) with biphasic insulin aspart (BIAsp) 30 BID, with or without metformin, with or without DPP-4 inhibitor, with or without pioglitazone in subjects with type 2 diabetes in inadequate glycaemic control on once or twice daily premixed or self-mixed insulin regimen with or without OADs - EU-CTR (2008-005768-15). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005768-15	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
239	2005-003414-15	Novo Nordisk A/S (2006): NN2211-1436 - Effect on glycaemic control after once daily administration of liraglutide in combination with glimepiride versus glimepiride monotherapy versus glimepiride and rosiglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2005-003414-15). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003414-15	A2 (Intervention)
240	2009-011271-78	Novo Nordisk A/S (2009): NN5401-3590 - A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine in insulin naive subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2009-011271-78). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011271-78	A2 (Intervention)
241	2009-015754-38	Novo Nordisk A/S (2010): NN1250-3643 - OAD(s) with insulin glargine plus OAD(s) in type 2 diabetes - EU-CTR (2009-015754-38). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015754-38	A2 (Intervention)
242	2008-005777-35	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-3582 - A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin \pm treatment with metformin, \pm pioglitazone in subjects with type 2 diabetes currently treated with insulin qualifying for intensified treatment. - EU-CTR (2008-005777-35). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005777-35	A2 (Intervention)
243	2008-005771-10	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-3668 - A 26 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, three-arm, treat to target trial comparing efficacy and safety of three different dosing regimens of either Soluble Insulin Basal Analogue (SIBA) or insulin glargine with or without combination with OAD treatment, in subjects with type 2 diabetes mellitus - EU-CTR (2008-005771-10). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005771-10	A2 (Intervention)
244	2009-013412-13	Novo Nordisk A/S (2009): NN5401-3645 - in type 1 diabetes - EU-CTR (2009-013412-13). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013412-13	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
245	2008-005769-71	Novo Nordisk A/S (2009): NN5401-3594 - A 26-week, multinational, multi-centre, open-labelled, two-arm, parallel, randomised, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of soluble insulin analogue combination (SIAC) once daily plus meal-time insulin aspart for the remaining meals vs. basal-bolus treatment with insulin detemir plus meal-time insulin aspart in subjects with type 1 diabetes - EU-CTR (2008-005769-71). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005769-71	A1 (Population)
246	2009-010662-28	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-3672 - A trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2009-010662-28). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010662-28	A2 (Intervention)
247	2008-005774-13	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-3583 - A 52 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, parallel, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin in subjects with type 1 diabetes - EU-CTR (2008-005774-13). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005774-13	A1 (Population)
248	2008-005767-34	Novo Nordisk A/S (2009): NN5401-3593 - antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes - EU-CTR (2008-005767-34). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005767-34	A2 (Intervention)
249	2010-022337-29	Novo Nordisk A/S (2010): NN1250-3846 - A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec once daily in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms - EU-CTR (2010-022337-29). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022337-29	A2 (Intervention)
250	2009-011398-33	Novo Nordisk A/S (2009): NN1250-3724 - BEGIN, g: EASY AM - EU-CTR (2009-011398-33). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011398-33	A2 (Intervention)

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

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
251	2011-000032-28	Synageva Biopharma Corp. (2011): LAL-CL03 - An Open Label, Multicenter, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of SBC-102 in Children with Growth Failure Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency - EU-CTR (2011-000032-28). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000032-28	A1 (Population)
252	2007-001586-15	University of Southampton (2007): 5065 - GRACE (Genomics to combat Resistance against Antibiotics in Community-acquired LRTI in Europe). Workpackage 10: Antibiotic Trial One - EU-CTR (2007-001586-15). [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001586-15	A1 (Population)
ICTRP			
253	ISRCTN01292427	Vancouver Coastal Health (Canada) (2010): N/A - Comparison of in vivo outcome following transfusion of dynamic light scattering-screened versus unscreened platelets in hematologic malignancy: A randomised controlled trial - WHO ICTRP (ISRCTN01292427). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01292427	A1 (Population)
254	2007-003956-12	Novo Nordisk A/S (2008): NN9535-1821 - Investigation of safety and efficacy of five doses of NNC 0113-0217 versus placebo and open-label liraglutide, as add on therapy, in subjects diagnosed with type 2 diabetes currently treated with metformin or controlled with diet and exercise - WHO ICTRP (2007-003956-12). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003956-12-DE	A6 (Dauer)
255	NCT02172313	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-004707-39 NN9924-4154 U1111-1149-8127 - Effect of Food on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02172313). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02172313	A1 (Population)
256	NCT02231684	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-004566-34 NN9535-3687 U1111-1149-3980 - A Randomised, Single Centre, Two Period, Incomplete Cross Over Trial in Healthy Subjects Investigating the Pharmacokinetics of Subcutaneous Injections With 1 mg/mL, 3 mg/mL, and 10 mg/mL Semaglutide Strengths and the Absolute Bioavailability of Semaglutide - WHO ICTRP (NCT02231684). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02231684	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
257	NCT01766245	Novo Nordisk A/S (2012): 2012-002212-20 NN9535-4010 U1111-1130-3931 - A Randomised, Single Centre, Double-blind, Two-period, Cross-over Trial in Healthy Subjects Investigating the Bioequivalence Between Subcutaneous Injections of Semaglutide Produced by Two Manufacturing Processes - WHO ICTRP (NCT01766245). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01766245	A1 (Population)
258	NCT01619345	Novo Nordisk A/S (2012): 2011-004162-14 NN9924-3957 U1111-1123-7450 - Pharmacoscintigraphic Investigation NN9924 in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01619345). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619345	A1 (Population)
259	NCT01588639	Bayer (2012): 16372 SL1210CN - A Prospective Multi-centre, Non-randomized, Open-label, Non-interventional Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Injection Compliance of Scilin N, Scilin R or Scilin M30 in Chinese Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) - WHO ICTRP (NCT01588639). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588639	A5 (keine RCT)
260	NCT01866748	Novo Nordisk A/S (2013): 2012-003199-38 NN9928-4048 U1111-1132-4190 - Investigation on Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue (Semaglutide) in an Oral Formulation in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01866748). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866748	A1 (Population)
261	NCT01272973	Novo Nordisk A/S (2011): 2010-019951-23 NN9924-3692 U1111-1118-0257 - Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01272973). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01272973	A1 (Population)
262	2012-004827-19	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3626 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus sitagliptin once-daily as add-on to metformin and/or TZD in subjects with type 2 diabetes - SUSTAINâ„„ 2 vs. DPP-4 inhibitor - WHO ICTRP (2012-004827-19). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004827-19-SE	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
263	2013-004502-26	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3627 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN 5 "Add on to Basal Insulin" - WHO ICTRP (2013-004502-26). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004502-26-DE	A2 (Intervention)
264	NCT00233974	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (2005): CDR0000439444 LCCC 9924 - Axillary Lymph Nodes and PET (Positron Emission Tomography) Probe-Guided Surgical Resection in Locally Advanced Breast Cancer Patients: Molecular Marker Profile and Response to Neoadjuvant Chemotherapy - WHO ICTRP (NCT00233974). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00233974	A1 (Population)
265	NCT00813020	Novo Nordisk A/S (2008): 2008-004990-17 NN9535-3679 - A Randomised, Single Centre, Double-blind, Incomplete Block Trial to Test for Equivalence Between Subcutaneous Injections of the GLP-1 Analogue NN9535 in 1 mg/ml, 3 mg/ml and 10 mg/ml Concentrations in Healthy Male Subject - WHO ICTRP (NCT00813020). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00813020	A1 (Population)
266	2013-000632-94	Novo Nordisk A/S (2013): NN9535-3623 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo in drug-naïve subjects with type 2 diabetes - WHO ICTRP (2013-000632-94). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000632-94-IT	A2 (Intervention)
267	NCT02161588	Novo Nordisk A/S (2014): JapicCTI-142572 NN9924-4140 U1111-1148-4141 - A Multiple Dose, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects - WHO ICTRP (NCT02161588). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02161588	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
268	NCT00851773	Novo Nordisk A/S (2009): 2008-006325-13 NN9535-3633 - A Randomised, Double Blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multiple Doses, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Profiles of NN9535 in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects After Weekly Subcutaneous Injections. - WHO ICTRP (NCT00851773). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00851773	A1 (Population)
269	2013-004392-12	Novo Nordisk A/S (2014): NN9535-3625 - Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN4 vs. Basal Insulin - WHO ICTRP (2013-004392-12). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004392-12-SI	A2 (Intervention) / A3 (Komparator)
270	ISRCTN27625148	North London Cancer Research Network (UK) (2011): 9931 - A bowel management intervention for individuals following rectal cancer treatment: assessing feasibility, acceptability and potential effectiveness - WHO ICTRP (ISRCTN27625148). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN27625148	A1 (Population)
271	2012-004994-16	Novo Nordisk A/S (2013): NN9924-3790 - Multiple dose trial examining dose range, escalation and efficacy of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - WHO ICTRP (2012-004994-16). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004994-16-SE	A2 (Intervention)
272	2014-005375-91	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4216 - Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - WHO ICTRP (2014-005375-91). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005375-91-IE	A2 (Intervention)
273	NCT02845219	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-004232-35 NN9924-4249 U1111-1174-7914 - A Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in an Oral Contraceptive Combination Drug in Healthy Postmenopausal Females - WHO ICTRP (NCT02845219). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02845219	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
274	NCT03368391	Louisiana State University Health Sciences Center in New Orleans (2017): 9924 - Pulpal Blood Flow With the Use of Intra-nasal Anesthetic: a Randomized Double-blind Crossover Study - WHO ICTRP (NCT03368391). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368391	A1 (Population)
275	NCT02210871	Novo Nordisk A/S (2014): 2009-011673-33 NN9535-3651 U1111-1149-3924 - A Multi-centre, Open-label, Parallel-group Trial Investigating the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability After a Single Subcutaneous Injection of Semaglutide in Subjects With Mild, Moderate or Severe Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function - WHO ICTRP (NCT02210871). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210871	A1 (Population)
276	NCT03010475	Novo Nordisk A/S (2017): 2015-003908-23 NN9924-4250 U1111-1173-8618 - A Trial Investigating the Effect of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Furosemide and Rosuvastatin in Healthy Subjects. - WHO ICTRP (NCT03010475). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03010475	A1 (Population)
277	NCT00833716	Novo Nordisk A/S (2009): NN9535-3616 - An Open-label Trial Investigating the Pharmacokinetics and the Tolerability of NN9535 in Subjects With Normal Renal Function and Various Degrees of Impaired Renal Function - WHO ICTRP (NCT00833716). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833716	A6 (Dauer)
278	NCT01572753	Novo Nordisk A/S (2012): 2010-019653-17 NN9924-3794 U1111-1120-6776 - A Single Centre, Multiple Dose, Open Label Randomised Trial to Evaluate the Effect of Post Dose Meal Timings and the Effect of Volume of Water With Dosing on the Pharmacokinetic Properties of Oral Semaglutide in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01572753). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01572753	A1 (Population)
279	NCT02057250	Sanofi (2014): 2012-004339-21 MSC12665 U1111-1130-9931 - A Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Usability Study Of The Sarilumab Auto-Injector Device And A Prefilled Syringe In Patients With Moderate To Severe Active Rheumatoid Arthritis Who Are Candidates For Anti-IL6R Therapy - WHO ICTRP (NCT02057250). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057250	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
280	NCT03144271	Novo Nordisk A/S (2017): 2007-000303-15 NN9535-1820 U1111-1193-6996 - A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Escalation Trial of Single Subcutaneous Doses of NNC 0113-0217 to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT03144271). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03144271	A1 (Population)
281	NCT01324505	Novo Nordisk A/S (2011): 2010-022435-11 NN9535-3819 U1111-1119-2214 - An Open-label, One-sequence Cross-over, Single Centre Trial Investigating the Influence of Semaglutide on Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in an Oral Contraceptive Combination Drug After Multiple Dose Administration of Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT01324505). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01324505	A6 (Dauer)
282	NCT01930188	Novo Nordisk A/S (2013): 132366 2012-004827-19 CTRI/2014/05/004626 NN9535-3626 U1111-1135-8730 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin and/or TZD in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAINâ„„ç 2 - vs. DPP-4 Inhibitor) - WHO ICTRP (NCT01930188). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01930188	A2 (Intervention)
283	2017-003473-34	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4376 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity who have reached target dose during run-in period - WHO ICTRP (2017-003473-34). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003473-34-FR	A1 (Population)
284	NCT01885208	Novo Nordisk A/S (2013): 2012-004826-92 NN9535-3624 U1111-1135-8647 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Exenatide ER 2.0 mg Once-weekly as add-on to 1-2 Oral Antidiabetic Drugs (OADs) in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAINâ„„ç 3 - vs. QW GLP-1) - WHO ICTRP (NCT01885208). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01885208	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
285	NCT02305381	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-004502-26 JapicCTI-142729 NN9535-3627 U1111-1149-3738 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to Basal Insulin Alone or Basal Insulin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02305381). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02305381	A2 (Intervention)
286	NCT02014259	Novo Nordisk A/S (2013): 2013-000682-36 NN9924-4079 U1111-1139-4281 - Investigation of Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Various Degrees of Impaired Renal Function Compared to Subjects With Normal Renal Function - WHO ICTRP (NCT02014259). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02014259	A1 (Population)
287	NCT02212067	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-002173-22 NN9535-3635 U1111-1143-1206 - A Single-centre, Randomised, Double-blind, Multiple-dose, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Investigating the Effects of Semaglutide on β -cell Function in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02212067). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02212067	A6 (Dauer)
288	NCT02079870	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-000012-24 NN9535-3685 U1111-1138-2039 - A Single-centre, Randomised, Double-blind Two-period Cross-over Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Energy Intake, Appetite Sensations, Postprandial Glucose and Triglyceride Metabolism and Gastric Emptying in Obese Subjects Compared With Placebo - WHO ICTRP (NCT02079870). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02079870	A1 (Population)
289	NCT02207374	Novo Nordisk A/S (2014): JapicCTI-142640 NN9535-4091 U1111-1140-3081 - Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly in Monotherapy or in Combination With One OAD in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Insufficiently Controlled on Diet/Exercise Therapy or OAD Monotherapy - WHO ICTRP (NCT02207374). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207374	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
290	NCT02022254	Novo Nordisk A/S (2013): 2012-005072-33 NN9535-3817 U1111-1136-6442 - An Open-label, One-sequence Cross Over, Single Centre Trial, Investigating the Influence of Semaglutide on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin and Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02022254). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02022254	A1 (Population)
291	NCT02060266	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-001769-18 NN9535-3789 U1111-1142-0810 - A Single Centre, Open Label Trial Investigating the Absorption, Metabolism and Excretion After a Single Subcutaneous Dose of [3H]-Semaglutide in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT02060266). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060266	A1 (Population)
292	2017-003414-10	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4374 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes - WHO ICTRP (2017-003414-10). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003414-10-ES	A2 (Intervention)
293	NCT02648204	Novo Nordisk A/S (2016): 2014-005375-91 NN9535-4216 U1111-1164-8495 - Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Dulaglutide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02648204). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648204	A3 (Komparator)
294	2015-005622-19	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4233 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with diet and exercise only. A 26-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial - WHO ICTRP (2015-005622-19). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005622-19-BG	A2 (Intervention)
295	2015-005326-19	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4234 - Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes and moderate renal impairment. A 26-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial - PIONEER 5 "renal impairment" - WHO ICTRP (2015-005326-19). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005326-19-SE	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
296	NCT02243098	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-001288-22 NN9535-3818 U1111-1140-8551 - An Open-label, One-sequence Cross Over, Single Centre Trial, Investigating the Influence of Semaglutide on the Pharmacokinetics of Single Doses of Atorvastatin and Digoxin in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02243098). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243098	A1 (Population)
297	NCT02911870	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-002418-54 NN9924-4247 U1111-1170-7054 - A Thorough QTc Trial Evaluating the Effect of SNAC on Cardiac Repolarisation in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT02911870). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02911870	A1 (Population)
298	NCT02147431	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-002751-15 NN9535-3684 U1111-1144-7019 - A Randomised, Single-centre, Double-blind, Cross-over Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Hypoglycaemic Counter-regulation Compared to Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02147431). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02147431	A6 (Dauer)
299	2017-003726-32	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4378 - Two-year effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - WHO ICTRP (2017-003726-32). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003726-32-HU	A1 (Population)
300	NCT02249871	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-005513-12 NN9924-4141 U1111-1151-5077 - A Trial Investigating the Influence of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02249871). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02249871	A1 (Population)
301	NCT03086330	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-000904-27 JapicCTI-173542 NN9535-4269 U1111-1180-1213 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to SGLT-2i in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. A 30-week Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03086330). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03086330	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
302	NCT02254291	Novo Nordisk A/S (2014): JapicCTI-142663 NN9535-4092 U1111-1140-5334 - Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly Versus Sitagliptin Once Daily, Both as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02254291). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254291	A2 (Intervention)
303	NCT02557620	Novo Nordisk A/S (2015): 2014-005171-84 NN9535-4215 U1111-1164-2741 - A Randomised, Double-blind, Placebo Controlled, Double Dummy, Single-centre Trial in Healthy Subjects Comparing the Steady-state Exposure of Semaglutide Administered Subcutaneously Once Daily to Semaglutide Administered Subcutaneously Once Weekly - WHO ICTRP (NCT02557620). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02557620	A1 (Population)
304	2016-000904-27	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4269 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add on to SGLT-2i in subjects with type 2 diabetes mellitus. A 30-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial - SUSTAIN 9 “Add-on to SGLT-2i - WHO ICTRP (2016-000904-27). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000904-27-AT	A2 (Intervention)
305	NCT03288740	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-3686 U1111-1149-6572 - A Single-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Trial to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Semaglutide in Healthy Chinese Subjects - WHO ICTRP (NCT03288740). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03288740	A1 (Population)
306	NCT04061200	Steno Diabetes Center Copenhagen (2019): 2019-003175-19 - Renal Effects of Treatment With Empagliflozin Alone or in Combination With Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria - A Double Blinded, Randomised, Placebo Controlled, Parallel, Single Center Study - WHO ICTRP (NCT04061200). Stand des Eintrags: 02.09.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04061200	A7 (Publikationstyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
307	NCT02146079	Novo Nordisk A/S (2014): JapicCTI-142550 NN9535-3634 U1111-1147-6660 - A Single-centre, Parallel-group, Randomised, Double-blind, Placebocontrolled, Multiple-dose Trial to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and the Safety and Tolerability of Semaglutide in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects - WHO ICTRP (NCT02146079). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02146079	A1 (Population)
308	NCT02064348	Novo Nordisk A/S (2014): 2012-005073-31 NN9535-3652 U1111-1136-6455 - A Thorough QTc Evaluation of the Effect of Semaglutide on Cardiac Repolarisation in Healthy Subjects: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Three-Arm Parallel Trial With a Nested Cross-Over Design for Positive Control With Moxifloxacin Administration - WHO ICTRP (NCT02064348). Stand des Eintrags: 02.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064348	A1 (Population)
309	NCT01037582	Novo Nordisk A/S (2009): 2009-012366-31 NN9924-3691 U1111-1112-7564 - Investigation on Safety, Tolerability and Bioavailability of Oral NN9924 in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01037582). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01037582	A1 (Population)
310	NCT01686945	Novo Nordisk A/S (2012): 2012-000361-20 NN9924-3991 U1111-1127-4408 - Investigation on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of a Long-acting GLP-1 Analogue in Healthy Male Subjects and Male Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT01686945). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01686945	A1 (Population)
311	2017-003726-32	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4378 - Two-year effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - WHO ICTRP (2017-003726-32). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003726-32-ES	A1 (Population)
312	NCT02920385	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005558-36 NN9924-4279 U1111-1177-2807 - A Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Levothyroxine and the Influence of Co-administered Tablets on the Pharmacokinetics of Semaglutide Administered Orally in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02920385). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02920385	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
313	2015-005209-36	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4223 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Empagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. - WHO ICTRP (2015-005209-36). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005209-36-HU	A2 (Intervention)
314	NCT02773381	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-003998-14 NN9924-4248 U1111-1174-1070 - A Trial Investigating the Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo on Postprandial Glucose and Triglyceride Metabolism, Energy Intake, Appetite Sensations and Gastric Emptying in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02773381). Stand des Eintrags: 02.10.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02773381	A6 (Dauer)
315	NCT03789578	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-004538-27 NN1535-4359 U1111-1204-8233 - A Trial to Investigate Single Dose Pharmacokinetics of NNC0148-0287sema in a Fixed Ratio Compared With Insulin 287 and Semaglutide Given Separately in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03789578). Stand des Eintrags: 04.11.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03789578	A6 (Dauer)
316	NCT02877355	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-004534-10 NN9924-4267 U1111-1175-5246 - Investigation of the Effect of Upper Gastrointestinal Disease on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02877355). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877355	A4 (Endpunkte)
317	NCT01720446	Novo Nordisk A/S (2012): 2012-002839-28 NN9535-3744 U1111-1131-7227 - A Long-term, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multinational, Multi-centre Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN6 - Long-term Outcomes) - WHO ICTRP (NCT01720446). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01720446	A1 (Population)
318	NCT03659682	Oslo University Hospital (2018): 120262PARK - Effect of GLPIR Stimulation on Neuroprotection and Inflammation in Parkinson's Disease - WHO ICTRP (NCT03659682). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03659682	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
319	NCT03136484	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-000989-35 NN9535-4270 U1111-1180-3651 - Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Canagliflozin as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03136484). Stand des Eintrags: 01.12.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136484	A2 (Intervention)
320	JPRN-JapicCTI-194598	Novo Nordisk Pharma Ltd. (2019): NCT03811574 - Effect and safety of NN9535 in weight management (NN9536-4382) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-194598). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194598	A1 (Population)
321	NCT03842202	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-002497-42 NN9536-4455 U1111-1215-9915 - Effect of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly on Gastric Emptying in Subjects With Obesity - WHO ICTRP (NCT03842202). Stand des Eintrags: 01.11.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03842202	A1 (Population)
322	2017-003436-36	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4373 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - WHO ICTRP (2017-003436-36). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003436-36-GB	A1 (Population)
323	NCT02016911	Novo Nordisk A/S (2013): 2013-000550-21 NN9924-4082 U1111-1139-1272 - Investigation of Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide (NNC0113-0217) in Subjects With Mild, Moderate and Severe Degrees of Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function - WHO ICTRP (NCT02016911). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02016911	A1 (Population)
324	NCT02054897	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-000632-94 JapicCTI-142442 NN9535-3623 U1111-1139-3090 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo in Drug-naïve Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02054897). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054897	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
325	NCT03191396	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-004965-22 NN9535-4339 U1111-1190-5868 - Efficacy and Safety of Semaglutide 1.0 mg Once-weekly Versus Liraglutide 1.2 mg Once-daily as add-on to 1-3 Oral Anti-diabetic Drugs (OADs) in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03191396). Stand des Eintrags: 09.09.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03191396	A3 (Komparator)
326	NCT04126603	Sabyasachi Sen (2019): NCR191206 - Impact of Semaglutide (Long Acting GLP1 Agonist) on Peripheral Blood Derived CD34+ Endothelial Cells (EPCs) and Subcutaneous Fat Derived Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) in Type 2 Diabetes Subjects - WHO ICTRP (NCT04126603). Stand des Eintrags: 02.10.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04126603	A7 (Publikationstyp)
327	2018-004484-31	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-004484-31-GB NN9931-4492 - Investigation of efficacy and safety of semaglutide s.c. once-weekly versus placebo in subjects with non-alcoholic steatohepatitis and compensated liver cirrhosis - WHO ICTRP (2018-004484-31). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004484-31-ES	A1 (Population)
328	2015-005210-30	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4224 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Liraglutide and versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. - WHO ICTRP (2015-005210-30). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005210-30-SK	A2 (Intervention)
329	2018-002590-22	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4338 - China multi-regional clinical trial: Efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with diet and exercise only - PIONEER 11 - WHO ICTRP (2018-002590-22). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002590-22-HU	A2 (Intervention)
330	2014-003196-39	Novo Nordisk A/S (2015): NN9535-4191 - Dose-finding of semaglutide administered subcutaneously once daily versus placebo and liraglutide in subjects with type 2 diabetes - WHO ICTRP (2014-003196-39). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003196-39-GB	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
C33 1	NCT01074411	National Cancer Institute (NCI) (2010): CDR0000665312 GOG-9924 NCI-2011-02014 U10CA027469 U10CA180868 - A Phase I Pharmacokinetic Study of Intraperitoneal CTEP-Supplied Agent Bortezomib (PS-341, NSC 681239) and Carboplatin (NSC# 241240) in Patients With Persistent or Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer - WHO ICTRP (NCT01074411). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074411	A1 (Population)
332	NCT02461589	Novo Nordisk A/S (2015): 2014-003196-39 NN9535-4191 U1111-1159-4923 - Dose-finding of Semaglutide Administered Subcutaneously Once Daily Versus Placebo and Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02461589). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02461589	A2 (Intervention)
333	2017-003219-20	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4386 - Effect of semaglutide once-weekly versus insulin aspart three times daily, both as add on to - WHO ICTRP (2017-003219-20). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003219-20-SI	A7 (Publikationstyp)
334	NCT03707990	Novo Nordisk A/S (2018): NN9775-4398 U1111-1212-3615 - A First Human Dose Trial Investigating Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Doses of NNC0165-1875 as Monotherapy and in Combination With Semaglutide in Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT03707990). Stand des Eintrags: 03.09.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03707990	A1 (Population)
335	NCT04007107	Novo Nordisk A/S (2019): 2019-002284-10 INS-4582 U1111-1233-9590 - A Trial to Compare the Injection Site Pain Experience of 0.25 mg Semaglutide sc Administered by 2 Different Products - WHO ICTRP (NCT04007107). Stand des Eintrags: 03.09.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007107	A6 (Dauer)
336	NCT02863419	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005210-30 NN9924-4224 U1111-1176-6029 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Liraglutide and Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT02863419). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02863419	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
337	NCT03015220	Novo Nordisk A/S (2017): JapicCTI-173485 NN9924-4282 U1111-1181-4133 - Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide Both in Combination With One OAD in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03015220). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015220	A2 (Intervention)
338	2016-000988-16	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4280 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus treated with insulin - A 52-week, randomised, placebo-controlled trial, double-blinded during the initial 26 weeks - WHO ICTRP (2016-000988-16). Stand des Eintrags: 02.11.2018. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000988-16-GR	A2 (Intervention)
339	NCT03638778	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-005023-24 NN9924-4427 U1111-1206-6210 - A Trial Comparing Exposure of Semaglutide When Dosing New Formulations of Oral Semaglutide to Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT03638778). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03638778	A1 (Population)
340	NCT03018028	Novo Nordisk A/S (2017): JapicCTI-173489 NN9924-4281 U1111-1181-4048 - Dose-response, Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Placebo and Versus Liraglutide, All as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03018028). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03018028	A2 (Intervention)
341	2017-003219-20	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003219-20-SK NN9535-4386 - A research study to compare semaglutide to insulin aspart, when taken together with metformin and insulin glargine, in people with type 2 diabetes - WHO ICTRP (2017-003219-20). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003219-20-EE	A3 (Komparator)
342	NCT04200625	University of Miami (2019): 20190944 - Effects of Semaglutide vs Dulaglutide on Epicardial Adipose Tissue Thickness in Subjects With Type 2 Diabetes and Obesity - WHO ICTRP (NCT04200625). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04200625	A4 (Endpunkte)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
343	NCT03611322	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-005127-25 NN9535-4429 U1111-1206-9372 - A Trial to Compare Pharmacokinetic Properties of Semaglutide Following Subcutaneous Administration of Semaglutide 1 mg by the DV3372 Device and by the PDS290 Semaglutide Pen-injector - WHO ICTRP (NCT03611322). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03611322	A6 (Dauer)
344	NCT02070510	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-001087-39 NN9924-4065 U1111-1140-3741 - An Open-label, Single Arm, Sequential, Single Centre Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide (NNC0113-0217) on Pharmacokinetics of Lisinopril and Warfarin in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02070510). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070510	A1 (Population)
345	NCT02249910	Novo Nordisk A/S (2014): 2013-004820-12 NN9924-4145 U1111-1150-0801 - An Open-label, Single Arm, Sequential, Single Centre Trial Investigating the Influence of Oral Semaglutide on Pharmacokinetics of Metformin and Digoxin in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02249910). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02249910	A1 (Population)
346	NCT03466567	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-002498-21 NN9924-4394 U1111-1197-9088 - A Trial Investigating the Effect of Probenecid and Ciclosporin on the Pharmacokinetics of SNAC in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT03466567). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03466567	A1 (Population)
347	NCT04019197	Case Western Reserve University (2019): R01DK121619 STUDY20190121 - Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Cardiometabolic Alterations in HIV-associated Lipohypertrophy - WHO ICTRP (NCT04019197). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04019197	A1 (Population)
348	2018-004529-96	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-004529-96-CZ NN9535-4506 - Efficacy and safety of semaglutide 2.0 mg s.c. once-weekly compared to semaglutide 1.0 mg s.c. once-weekly in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN FORTE - WHO ICTRP (2018-004529-96). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004529-96-BG	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
349	2016-000988-16	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4280 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus treated with insulin - A 52-week, randomised, placebo-controlled trial, double-blinded during the initial 26 weeks - PIONEER 8 - WHO ICTRP (2016-000988-16). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000988-16-FR	A2 (Intervention)
350	NCT01923181	Novo Nordisk A/S (2013): 2012-004994-16 NN9924-3790 U1111-1136-4716 - Multiple Dose Trial Examining Dose Range, Escalation and Efficacy of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT01923181). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01923181	A2 (Intervention)
351	NCT02692716	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-003563-10 NL56580.091.16 NN9924-4221 U1111-1173-0750 - A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02692716). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02692716	A1 (Population)
352	2017-003380-35	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003380-35-BG EX9536-4388 - SELECT - Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity - SELECT - WHO ICTRP (2017-003380-35). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003380-35-NL	A1 (Population)
353	NCT04175665	LMC Diabetes & Endocrinology Ltd. (2019): SPARE - Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes: Real-world Analysis in the Canadian LMC Diabetes Registry: The SPARE Study - WHO ICTRP (NCT04175665). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04175665	A5 (keine RCT)
354	2017-003219-20	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4386 - Effect of semaglutide once-weekly versus insulin aspart three times daily, both as add on to - WHO ICTRP (2017-003219-20). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003219-20-SK	A7 (Publikationstyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
355	NCT04143945	Novo Nordisk A/S (2019): 2019-003654-83 INS-4603 U1111-1239-7955 - A Trial to Compare the Injection Site Pain Experience of 0.25 mg Semaglutide B and Semaglutide D Administered sc - WHO ICTRP (NCT04143945). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04143945	A6 (Dauer)
356	NCT04174755	University College Dublin (2019): SWIFT Study - Semaglutide's Efficacy in Achieving Weight Loss for Those With HIV - WHO ICTRP (NCT04174755). Stand des Eintrags: 06.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04174755	A1 (Population)
357	NCT04012255	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-003923-13 NN9536-4475 U1111-1221-9644 - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide Formulations With the DV3396 Pen-injector and With the PDS290 Pen-injector in Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT04012255). Stand des Eintrags: 04.11.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04012255	A1 (Population)
358	2016-000904-27	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4269 - Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add on to SGLT-2i in subjects with type 2 diabetes mellitus. A 30-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial - SUSTAIN 9 - Add-on to SGLT-2i - WHO ICTRP (2016-000904-27). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000904-27-NO	A2 (Intervention)
359	NCT03919929	University of Colorado, Denver (2019): 19-0636 1R01DK120612-01A1 - Treating PCOS With Semaglutide vs Active Lifestyle Intervention - WHO ICTRP (NCT03919929). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03919929	A1 (Population)
360	NCT04074161	Novo Nordisk A/S (2019): NN9536-4576 U1111-1233-0977 - Effect and Safety of Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Once Weekly Compared to Liraglutide 3.0 mg Once Daily on Weight Management in Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT04074161). Stand des Eintrags: 02.05.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04074161	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
361	2019-000781-38	Aarhus University Hospital (2019): sempa1 - - WHO ICTRP (2019-000781-38). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000781-38-DK	A7 (Publikationstyp)
362	2012-002839-28	Novo Nordisk A/S (2012): NN9535-3744 - A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes - SUSTAINâ„„ 6 â€“ Long term outcomes - WHO ICTRP (2012-002839-28). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002839-28-GB	A1 (Population)
363	NCT03357380	Novo Nordisk A/S (2017): 2017-001193-42 NN9931-4381 U1111-1194-3900 - A Trial Investigating the Effect of Subcutaneous Semaglutide on Liver Fibrosis Assessed by Magnetic Resonance Elastography in Subjects With Non-alcoholic Fatty Liver Disease - WHO ICTRP (NCT03357380). Stand des Eintrags: 01.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03357380	A1 (Population)
364	NCT04238962	Novo Nordisk A/S (2020): 2019-003477-25 NN9535-4601 U1111-1239-1473 - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between the Semaglutide D Formulation for the DV3396 Pen-Injector and the Formulation for the PDS290 Pen-Injector Following Subcutaneous Administration of 2 mg Semaglutide - WHO ICTRP (NCT04238962). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04238962	A2 (Intervention)
365	2015-005593-38	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4257 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation versus Sitagliptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. A 52 week Randomised, Open-label, Active-controlled Trial with a 52-week Extension Phase - PIONEER 7 â€“ Flexible dose adjustment - WHO ICTRP (2015-005593-38). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005593-38-BE	A3 (Komparator)
366	NCT03631186	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4443 U1111-1207-6039 - SURE SWITZERLAND: A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03631186). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631186	A5 (keine RCT)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
367	NCT03693430	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003726-32 NN9536-4378 U1111-1202-1740 - Two-year Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly in Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT03693430). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693430	A1 (Population)
368	NCT00696657	Novo Nordisk A/S (2008): 2007-003956-12 NN9535-1821 - Investigation of Safety and Efficacy of Five Doses of Semaglutide Versus Placebo and Open-label Liraglutide, as Add on Therapy, in Subjects Diagnosed With Type 2 Diabetes Currently Treated With Metformin or Controlled With Diet and Exercise A 12 Week Multi-centre, Multi National, Double-blind, Placebo-controlled, Randomised, Nine Armed Parallel Group, Dose Finding Trial - WHO ICTRP (NCT00696657). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696657	A6 (Dauer)
369	NCT03899402	State University of New York at Buffalo (2019): 1987 STUDY00002775 - Triple Therapy for Type 1 Diabetes With Insulin, Semaglutide, and Dapagliflozin - WHO ICTRP (NCT03899402). Stand des Eintrags: 01.10.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03899402	A1 (Population)
370	NCT03548935	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003436-36 NN9536-4373 U1111-1200-8053 - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly in Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT03548935). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03548935	A1 (Population)
371	2017-003473-34	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4376 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity who have reached target dose during run-in period - WHO ICTRP (2017-003473-34). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003473-34-SE	A1 (Population)
372	2018-002431-18	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-002431-18-GB NN9536-4451 - A research study on how well semaglutide works in adolescents with overweight or obesity - WHO ICTRP (2018-002431-18). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002431-18-AT	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
373	2015-001351-71	Novo Nordisk A/S (2015): NN9924-4222 - Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes - PIONEER 3 - WHO ICTRP (2015-001351-71). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001351-71-DE	A3 (Komparator)
374	NCT04109508	Novo Nordisk A/S (2019): 2019-002010-40 NN9924-4564 U1111-1233-0878 - A Comparative Bioavailability Trial of Steady State Semaglutide Exposure With the Current Formulation (Semaglutide) and a New Formulation (Semaglutide C) of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT04109508). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04109508	A1 (Population)
375	2019-003654-83	Novo Nordisk A/S (2019): INS-4603 - A TRIAL TO COMPARE THE INJECTION SITE PAIN EXPERIENCE OF 0.25 MG SEMAGLUTIDE B AND SEMAGLUTIDE D ADMINISTERED SC - WHO ICTRP (2019-003654-83). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003654-83-NL	A6 (Dauer)
376	NCT04097600	Novo Nordisk A/S (2019): 2019-000279-17 NN9924-4486 U1111-1226-6257 - A Comparative Bioavailability Trial of Steady State Semaglutide Exposure With the Current Formulation (Semaglutide) and a New Formulation (Semaglutide D) of Oral Semaglutide in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT04097600). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04097600	A1 (Population)
377	2017-003414-10	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4374 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes - WHO ICTRP (2017-003414-10). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003414-10-GB	A1 (Population)
378	2016-000989-35	Novo Nordisk A/S (2016): NN9535-4270 - Efficacy and safety of semaglutide versus canagliflozin as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN 8 - semaglutide versus canagliflozin - WHO ICTRP (2016-000989-35). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000989-35-SE	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
379	2015-003563-10	Novo Nordisk A/S (2016): NN9924-4221 - A trial investigating the cardiovascular safety of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes - PIONEER 6 â€“ Cardiovascular outcomes - WHO ICTRP (2015-003563-10). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003563-10-GB	A1 (Population)
380	NCT03598621	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003437-29 NN9535-4387 U1111-1200-8075 - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide Formulations for the DV3372 Device and the Formulation for the PDS290 Semaglutide Pen-injector - WHO ICTRP (NCT03598621). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03598621	A6 (Dauer)
381	NCT02827708	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005326-19 NN9924-4234 U1111-1176-9230 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment - WHO ICTRP (NCT02827708). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02827708	A2 (Intervention)
382	2016-004965-22	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-004965-22-SI NN9535-4339 - Efficacy and safety of semaglutide 1.0 mg once-weekly versus liraglutide 1.2 mg once-daily as add-on to 1-3 oral anti-diabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN 10 - WHO ICTRP (2016-004965-22). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004965-22-FR	A2 (Intervention)
383	2018-002878-50	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4321 - Effect of semaglutide versus placebo on the progression of renal impairment in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease - FLOW - WHO ICTRP (2018-002878-50). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002878-50-GB	A7 (Publikationstyp)
384	NCT02849080	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005593-38 NN9924-4257 U1111-1177-5103 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Using a Flexible Dose Adjustment Based on Clinical Evaluation Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT02849080). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02849080	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
385	NCT04189848	Novo Nordisk A/S (2019): 2019-83003844-57 NN9535-4648 U1111-1241-0348 - A Trial to Compare the Injection Site Pain Experience of Semaglutide 0.25 mg and Dulaglutide 0.75 mg Administered sc - WHO ICTRP (NCT04189848). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04189848	A6 (Dauer)
386	NCT03987451	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-004484-31 NN9931-4492 U1111-1224-4062 - Investigation of Efficacy and Safety of Semaglutide s.c. Once-weekly Versus Placebo in Subjects With Non-alcoholic Steatohepatitis and Compensated Liver Cirrhosis - WHO ICTRP (NCT03987451). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987451	A1 (Population)
387	NCT02568553	National Cancer Institute (NCI) (2015): 9924 NCI-2015-01640 PHI-79 UM1CA186644 UM1CA186717 - A Phase I Trial of the Combination of Lenalidomide and Blinatumomab in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkins Lymphoma (NHL) - WHO ICTRP (NCT02568553). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02568553	A1 (Population)
388	NCT04067999	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4368 U1111-1217-3546 - SURE SPAIN: A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT04067999). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04067999	A5 (keine RCT)
389	NCT04152915	Novo Nordisk A/S (2019): 2019-002588-92 NN9535-4588 U1111-1235-3506 - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide D Formulations for the DV3396 Pen-Injector and the Formulation for the PDS290 Semaglutide Pen-Injector - WHO ICTRP (NCT04152915). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04152915	A5 (keine RCT)
390	2018-004484-31	Novo Nordisk A/S (2019): NN9931-4492 - Investigation of efficacy and safety of semaglutide s.c. once-weekly versus placebo in subjects with non-alcoholic steatohepatitis and compensated liver cirrhosis - WHO ICTRP (2018-004484-31). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004484-31-GB	A1 (Population)

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

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
391	2018-002589-38	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4309 - PIONEER 12 China multi-regional clinical trial: Efficacy and safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with metformin - PIONEER 12 - WHO ICTRP (2018-002589-38). Stand des Eintrags: 03.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002589-38-CZ	A7 (Publikationstyp)
392	2017-003436-36	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003436-36-GB NN9536-4373 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - WHO ICTRP (2017-003436-36). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003436-36-DK	A1 (Population)
393	NCT03600480	Novo Nordisk A/S (2018): NN9838-4395 U1111-1203-6796 - Investigation of Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Dosing of NNC0174-0833 in Combination With Semaglutide in Subjects Being Overweight or With Obesity - WHO ICTRP (NCT03600480). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03600480	A1 (Population)
394	2017-003619-20	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003619-20-GB NN9535-4352 - Long-term effects of semaglutide on diabetic retinopathy in subjects with type 2 diabetes - FOCUS - WHO ICTRP (2017-003619-20). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003619-20-SK	A7 (Publikationstyp)
395	2019-004234-42	Novo Nordisk A/S (2020): 2019-004234-42-FI NN9535-4650 - Effect and safety of two different dose-escalation regimens for once-weekly semaglutide s.c. in subjects with type 2 diabetes mellitus previously treated with GLP-1 RAs - SUSTAIN SWITCH - WHO ICTRP (2019-004234-42). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004234-42-AT	A7 (Publikationstyp)
396	NCT03061214	Novo Nordisk A/S (2017): CTR20161003 NN9535-4114 U1111-1149-0432 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. A 30-week Randomised, Double-blind, Double-dummy, Active-controlled, Parallel-group, Multi-centre and Multi-national Trial - WHO ICTRP (NCT03061214). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061214	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
397	NCT03985384	Lundquist Institute for Biomedical Innovation at Harbor-UCLA Medical Center (2019): 22174-01 - Effect of Semaglutide on Coronary Atherosclerosis Plaque Progression in Type 2 Diabetics - WHO ICTRP (NCT03985384). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03985384	A7 (Publikationstyp)
398	NCT03021187	Novo Nordisk A/S (2017): 2016-000988-16 JapicCTI-173508 NN9924-4280 U1111-1180-3637 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Insulin. A 52-week, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial (PIONEER 8 - Insulin add-on) - WHO ICTRP (NCT03021187). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021187	A2 (Intervention)
399	NCT03884075	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (2019): 19-DK-0072 190072 - Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, the Hepatic Response to Oral Glucose, and the Effect of Semaglutide (NAFLD HEROES) - WHO ICTRP (NCT03884075). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03884075	A1 (Population)
400	CTRI/2017/02/007841	Novo Nordisk India Private Ltd (2017): NN9924-4221 ver 3.0 dated 12 February 2016 U1111-1173-0750 - Cardiovascular outcomes - WHO ICTRP (CTRI/2017/02/007841). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007841	A1 (Population)
401	NCT04451837	Region Skane (2020): DIAB1 - Semaglutide and Dapagliflozin in Diabetic Patients With Different Pathophysiology - WHO ICTRP (NCT04451837). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04451837	A7 (Publikationstyp)
402	DRKS00005418	Novo Nordisk (2016): 2012-002839-28 NCT01720446 NN9535-3744 U1111-1131-7227 - A Long-term, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multinational, Multi-centre Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN6 - Long-term Outcomes) - SUSTAIN6 - WHO ICTRP (DRKS00005418). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005418	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
403	CTRI/2017/08/009535	AstraZeneca AB (2017): D169AC00001, Version 2.0 dated 26 Sep 2017 - A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease - WHO ICTRP (CTRI/2017/08/009535). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009535	A7 (Publikationstyp)
404	NCT04287179	Novo Nordisk A/S (2020): 2019-004234-42 NN9535-4650 U1111-1242-5426 - Effect and Safety of Two Different Dose-escalation Regimens for Once-weekly Semaglutide s.c. in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Previously Treated With GLP-1 RAs - WHO ICTRP (NCT04287179). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04287179	A6 (Dauer)
405	NCT03724981	Eli Lilly and Company (2018): 17155 H9X-MC-B021 - Crossover Study Comparing the Dulaglutide (Trulicity) Pen and the Semaglutide (Ozempic) Pen - WHO ICTRP (NCT03724981). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724981	A6 (Dauer)
406	2017-003414-10	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003414-10-GB NN9536-4374 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes - WHO ICTRP (2017-003414-10). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003414-10-GR	A2 (Intervention)
407	NCT02508012	University Hospital, Montpellier (2015): UF 9535 - Medico-economic Evaluation of the Therapeutic Drug Monitoring of Anti-TNF Agents in the Management of Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Anti-TNFalpha Biotherapy. - WHO ICTRP (NCT02508012). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508012	A1 (Population)
408	NCT03457012	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4428 U1111-1205-5853 - SURE CANADA: A Multi-centre, Prospective, Noninterventional Study Investigating the Effectiveness of Once Weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03457012). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457012	A5 (keine RCT)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
409	CTRI/2008/091/000031	Novo Nordisk AS (2009): NCT00696657 NN9535 1821 - A dose finding trial establishing efficacy and safety of NN9535 in comparison with placebo and liraglutide in type 2 diabetes - WHO ICTRP (CTRI/2008/091/000031). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2008/091/000031	A2 (Intervention)
410	NCT04187300	Novo Nordisk A/S (2019): 2019-002909-21 NN9536-4590 U1111-1236-7697 - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide Formulation D With the DV3396 Pen-injector and Formulation B With the PDS290 Pen-injector in Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT04187300). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187300	A1 (Population)
411	JPRN-UMIN000040044	Yokosuka Kyosai Hospital (2020): B181004006 - Effects of switching from Liraglutide to Semaglutide or Dulaglutide in patients with type 2 diabetes:a randomized controlled study - Effects of switching from Liraglutide to Semaglutide or Dulaglutide in patients with type 2 diabetes:a randomized controlled study - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000040044). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040044	A7 (Publikationstyp)
412	NCT04216589	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2019): 38453 ACTG A5371 - A Single-Arm, Open-Label, Pilot Study of Semaglutide for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), a Metabolic Syndrome With Insulin Resistance, Increased Hepatic Lipids, and Increased Cardiovascular Disease Risk (The SLIM LIVER Study) - WHO ICTRP (NCT04216589). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216589	A1 (Population)
413	NCT04469855	Novo Nordisk A/S (2020): NN9535-4347 U1111-1187-9072 - Post-Marketing Surveillance (Special Use-results Surveillance) on Long-term Use With Ozempic®. A Multi-centre, Open-label, Non-interventional Post-marketing Study to Investigate the Long-term Safety and Effectiveness of Ozempic® (Semaglutide) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Under Normal Clinical Practice Condition - WHO ICTRP (NCT04469855). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04469855	A5 (keine RCT)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
414	CTRI/2014/09/005033	Novo Nordisk AS (2014): 2013-004392-12 NN9535 3625ver 2.0 dated 05 Feb 2014 U1111-1146-0211 - Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN 4 - WHO ICTRP (CTRI/2014/09/005033). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/09/005033	A3 (Komparator)
415	NCT04263415	University Medical Centre Ljubljana (2020): sema in PCOS - The Effects of Semaglutide on Modulation of Taste Sensitivity, Tongue Tissue Transcriptome, Gastric Emptying and Central Neural Responses in Women With PCOS and Obesity: a Randomized, Single-blind, Placebo-controlled Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT04263415). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04263415	A1 (Population)
416	NCT02607865	Novo Nordisk A/S (2015): 2015-001351-71 JAPIC NN9924-4222 U1111-1168-4339 - Efficacy and Long-term Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02607865). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607865	A2 (Intervention)
417	2016-000685-39	Novo Nordisk A/S (2016): NN9931-4296 - Investigation of efficacy and safety of three dose levels of subcutaneous semaglutide once daily versus placebo in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. - WHO ICTRP (2016-000685-39). Stand des Eintrags: 08.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000685-39-GB	A1 (Population)
418	CTRI/2017/06/008830	Novo Nordisk India Private Ltd (2017): 1111-1180-3637 NN9924-4280, Amendment No -2, version -3.0, dated 22 Nov 2016 - "Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Placebo - WHO ICTRP (CTRI/2017/06/008830). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008830	A2 (Intervention)
419	NCT04017832	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-002589-38 NN9924-4309 U1111-1188-1256 - China Multi-regional Clinical Trial: Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Metformin - WHO ICTRP (NCT04017832). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017832	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
420	NCT03574584	Novo Nordisk A/S (2018): NN9747-4261 U1111-1191-5147 - An Ascending Dose Trial Investigating Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Weekly Doses of NNC0165-1562 and Semaglutide in Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT03574584). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574584	A1 (Population)
421	CTRI/2017/07/09081	Novo Nordisk India Private Ltd (2017): NN9535-4270 ver 3.0, dated 19 Dec 2016 U1111-1180-3651 - Efficacy and safety of semaglutide versus canagliflozin as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. - WHO ICTRP (CTRI/2017/07/009081). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009081	A2 (Intervention)
422	NCT03574597	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003380-35 EX9536-4388 U1111-1200-5564 - SELECT - Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT03574597). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574597	A1 (Population)
423	NCT03689374	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003219-20 NN9535-4386 U1111-1200-0164 - Effect of Semaglutide Once-weekly Versus Insulin Aspart Three Times Daily, Both as Add on to Metformin and Optimised Insulin Glargine (U100) in Subjects With Type 2 Diabetes A 52-week, Multi-centre, Multinational, Open-label, Active-controlled, Two Armed, Parallel-group, Randomised Trial in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03689374). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03689374	A3 (Komparator)
424	NCT02863328	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005209-36 NN9924-4223 U1111-1176-6006 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT02863328). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02863328	A2 (Intervention)
425	NCT03552757	Novo Nordisk A/S (2018): 2017-003414-10 NN9536-4374 U1111-1200-8148 - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly in Subjects With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03552757). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03552757	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
426	CTRI/2018/02/011670	Novo Nordisk AS (2018): NN9924-4222 ver 2.0 dated 24 Aug 2015 U1111-1168-4339 - Efficacy and long-term safety of oral semaglutide versus sitagliptin in subjects with type 2 diabetes - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/011670). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011670	A3 (Komparator)
427	NCT03987074	Gilead Sciences (2019): GS-US-454-5533 - A Proof of Concept, Open-Label Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Monotherapy and Combination Regimens in Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) - WHO ICTRP (NCT03987074). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987074	A1 (Population)
428	NCT02906930	Novo Nordisk A/S (2016): 2015-005622-19 JapicCTI-163384 NN9924-4233 U1111-1177-5112 - Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Diet and Exercise Only. - WHO ICTRP (NCT02906930). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906930	A2 (Intervention)
429	2016-004965-22	Novo Nordisk A/S (2017): NN9535-4339 - Efficacy and safety of semaglutide 1.0 mg once-weekly versus liraglutide 1.2 mg once-daily as add-on to 1-3 oral anti-diabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes - SUSTAIN 10 - WHO ICTRP (2016-004965-22). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004965-22-SI	A3 (Komparator)
430	CTRI/2018/06/014512	Novo Nordisk AS (2018): NN9536-4374, version -2.0, dated 21 Dec 2017 U1111-1200-8148 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once weekly in subjects with overweight or obesity and type 2 diabetes. - WHO ICTRP (CTRI/2018/06/014512). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014512	A1 (Population)
431	2019-003844-57	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4648 - A TRIAL TO COMPARE THE INJECTION SITE PAIN EXPERIENCE OF SEMAGLUTIDE 0.25 MG AND DULAGLUTIDE 0.75 MG ADMINISTERED SC - WHO ICTRP (2019-003844-57). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003844-57-NL	A6 (Dauer)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
432	NCT03876015	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4366 U1111-1199-9050 - A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03876015). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03876015	A5 (keine RCT)
433	NCT03596450	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4416 U1111-1207-6474 - Long Term Comparative Effectiveness of Once Weekly Semaglutide Versus Standard of Care in a Real World Adult US Population With Type 2 Diabetes - a Randomized Pragmatic Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT03596450). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03596450	A5 (keine RCT)
434	NCT03648281	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4367 U1111-1204-5181 - SURE DENMARK/SWEDEN: A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03648281). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03648281	A5 (keine RCT)
435	NCT03611582	Novo Nordisk A/S (2018): NN9536-4375 U1111-1200-8199 - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly as Adjunct to Intensive Behavioural Therapy in Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT03611582). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03611582	A1 (Population)
436	NCT04016974	Novo Nordisk A/S (2019): NN9924-4303 U1111-1186-6753 - A Multiple-dose, Single-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Healthy Chinese Subjects - WHO ICTRP (NCT04016974). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04016974	A1 (Population)
437	2017-003619-20	Novo Nordisk A/S (2018): NN9535-4352 - Long-term effects of semaglutide on diabetic retinopathy in subjects with type 2 diabetes - FOCUS - WHO ICTRP (2017-003619-20). Stand des Eintrags: 06.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003619-20-GB	A7 (Publikationstyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
438	NCT04228354	Novo Nordisk A/S (2020): 2019-004020-37 NN9536-4649 U1111-1241-6257 - A Trial to Demonstrate Bioequivalence Between Semaglutide Drug Product Concentrations 0.68 mg/mL and 1.0 mg/mL - WHO ICTRP (NCT04228354). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04228354	A2 (Intervention)
439	2020-000913-33	University of gothenburg (2020): DIAB1 - Semaglutide and dapagliflozin in diabetic patients with different pathophysiology - WHO ICTRP (2020-000913-33). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000913-33-SE	A7 (Publikationstyp)
440	NCT03712514	University Hospital, Montpellier (2018): UF 9536 - Dynamic Stabilization of the Upper Cervical Spine in a Cohort of Rugby's Players Via Ergometer (CervistabÂ©) - WHO ICTRP (NCT03712514). Stand des Eintrags: 01.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03712514	A1 (Population)
441	NCT02453711	Novo Nordisk A/S (2015): 2014-001540-38 NN9536-4153 U1111-1155-4660 - Investigation of Safety and Efficacy of Once-daily Semaglutide in Obese Subjects Without Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT02453711). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453711	A1 (Population)
442	NCT04447859	Tel-Aviv Sourasky Medical Center (2020): 0631-19 - A Randomized Controlled Open Label Pilot Study Examining the Safety of a 16 Week Flexible Titration Regimen vs. Label-recommended 8-week Semaglutide Titration Regimen - WHO ICTRP (NCT04447859). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04447859	A6 (Dauer)
443	2019-004234-42	Novo Nordisk A/S (2020): NN9535-4650 - Effect and safety of two different dose-escalation regimens for once-weekly semaglutide s.c. in subjects with type 2 diabetes mellitus previously treated with GLP-1 RAs - SUSTAIN SWITCH - WHO ICTRP (2019-004234-42). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004234-42-FI	A7 (Publikationstyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
444	CTRI/2016/05/006917	Novo Nordisk India Private Ltd (2016): NN9535-4216 ver 1.0 dated 14 July 2015 U1111-1164-8495 - Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes - A 40-weeks, randomised, multicentre, multinational, active-controlled, parallel groups, openlabel, four-armed trial (Sustain 7). - WHO ICTRP (CTRI/2016/05/006917). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006917	A2 (Intervention)
445	NCT04259801	Novo Nordisk A/S (2020): 2019-002857-44 NN9389-4536 U1111-1236-4114 - Investigation of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single and Multiple Doses of NNC0480-0389 in Combination With Semaglutide s.c. - WHO ICTRP (NCT04259801). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04259801	A6 (Dauer)
446	2018-004120-11	NHS Greater Glasgow and Clyde (2020): GN17DI706 - Triple Therapy for Type 1 Diabetes with Insulin, Semaglutide and Dapagliflozin - TTT1 study - WHO ICTRP (2018-004120-11). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004120-11-GB	A1 (Population)
447	CTRI/2017/09/009924	Central TB Division Ministry of Health and Family Welfare (2017): NIL - Evaluation of Gene Xpert as compared to conventional methods in diagnosis of genital TB among infertile women. - WHO ICTRP (CTRI/2017/09/009924). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009924	A1 (Population)
448	CTRI/2017/09/009931	Novartis Healthcare Pvt Ltd (2017): CINC424D2301-Protocol version 00 dated 14-Mar-2017 NCT03112603 - A phase III randomized open-label multi-center study of - WHO ICTRP (CTRI/2017/09/009931). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009931	A1 (Population)
449	NCT04383197	University of Copenhagen (2020): H-19008233 - Effects of 12 Weeks of Endurance Exercise Training Alone or in Combination With Glucagon Like Peptide 1 Receptor Agonist (GLP-1 RA) Treatment on Insulin Secretory Capacity in Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT04383197). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383197	A6 (Dauer)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
450	NCT03951753	Eli Lilly and Company (2019): 17091 2018-003343-37 I8F-MC-GPGT - The Effect of Tirzepatide on a and Åÿ Cell Function and Insulin Sensitivity in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (NCT03951753). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03951753	A2 (Intervention)
451	CTRI/2018/02/011714	Novo Nordisk AS (2018): 2012-002839-28 NCT01720446 NN9535-3744 ver 2.0 dated 02 Oct 2012 U1111-1131-7227 - A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational, multi-centre trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes (SUSTAINÅç?Åç 6 Åç?? Long term outcomes) - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/011714). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011714	A2 (Intervention)
452	NCT04109547	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-002590-22 NN9924-4338 U1111-1188-1173 - China Multi-regional Clinical Trial: Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Diet and Exercise Only - WHO ICTRP (NCT04109547). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04109547	A2 (Intervention)
453	DRKS00007380	Novo Nordisk A/S (2016): 2013-004392-12 NCT02128932 NL47781.018.14 NN9535-3625 U1111-1146-0211 - Efficacy and Safety of Semaglutide Once Weekly Versus Insulin Glargine Once Daily as Add on to Metformin With or Without Sulphonylurea in Insulin-naÅ¬ve Subjects With Type 2 Diabetes - SUSTAINÅç,ç 4 - WHO ICTRP (DRKS00007380). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007380	A2 (Intervention) / A3 (Komparator)
454	CTRI/2018/07/014765	Novo Nordisk AS (2018): NN9536-4373, version 2.0 and dated 21 Dec 2017 U1111-1200-8053 - Effect and safety of semaglutide 2.4 mg once-weekly in subjects with overweight or obesity - WHO ICTRP (CTRI/2018/07/014765). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/014765	A1 (Population)
455	CTRI/2018/10/015916	Novo Nordisk AS (2018): NN9535-4386, version -2.0, dated 09 May 2018 U1111-1200-0164 - Effect of semaglutide once-weekly versus insulin aspart three times daily, both as add on to - WHO ICTRP (CTRI/2018/10/015916). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/015916	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
456	JPRN-UMIN000041000	Murakami Memorial Hospital (2020): - Real-world Evidence for SEMaglutide Treatment in Murakami memorial hospital - RESET study - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000041000). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041000	A5 (keine RCT)
457	CTRI/2017/08/009536	AIIMS (2017): NIL - Efficacy of enriched fecal microbiota transplantation in patients with treatment naïve ulcerative colitis: a randomized control trial - WHO ICTRP (CTRI/2017/08/009536). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009536	A1 (Population)
458	NCT03826966	Milton S. Hershey Medical Center (2019): 00009931 - Comprehensive CBT (Cognitive Behavioral Therapy) Via Reset for a Hub and Spoke MAT (Medication Assisted Treatment) System of Care - WHO ICTRP (NCT03826966). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826966	A2 (Intervention)
459	NCT04466345	University Health Network, Toronto (2020): 19-6283 - Adjunctive Semaglutide for the Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study - WHO ICTRP (NCT04466345). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04466345	A1 (Population)
460	CTRI/2018/10/016193	Novo Nordisk AS (2018): EX9536-4388, Version 1.0 Dated 15-May-2018 U1111-1200-5564 - Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity - WHO ICTRP (CTRI/2018/10/016193). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/016193	A1 (Population)
461	2018-004422-29	Eli Lilly and Company (2019): I8F-MC-GPGL - A Phase 3, Randomized, Open-Label Trial Comparing - WHO ICTRP (2018-004422-29). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004422-29-GB	A7 (Publikationstyp)
462	2018-004484-31	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-004484-31-GB NN9931-4492 - Investigation of efficacy and safety of semaglutide s.c. once-weekly versus placebo in subjects with non-alcoholic steatohepatitis and compensated liver cirrhosis - WHO ICTRP (2018-004484-31). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004484-31-DE	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
463	NCT03811574	Novo Nordisk A/S (2019): NN9536-4382 U1111-1201-1629 - Effect and Safety of Semaglutide Once-weekly in East Asian Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT03811574). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03811574	A1 (Population)
464	NCT03914326	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-003141-42 EX9924-4473 U1111-1218-5368 - Semaglutide Cardiovascular Outcomes Trial in Patients With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03914326). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914326	A7 (Publikationstyp)
465	NCT03989232	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-004529-96 NN9535-4506 U1111-1224-5162 - Efficacy and Safety of Semaglutide 2.0 mg s.c. Once-weekly Compared to Semaglutide 1.0 mg s.c. Once-weekly in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03989232). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989232	A2 (Intervention)
466	NCT04094415	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4549 U1111-1233-2023 - SURE ITALY: A Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT04094415). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094415	A5 (keine RCT)
467	NCT03929679	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4496 U1111-1222-5565 - A Multi-centre, Prospective, Noninterventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03929679). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03929679	A5 (keine RCT)
468	NCT03811561	Novo Nordisk A/S (2019): 2017-003619-20 NN9535-4352 U1111-1201-6256 - Long-term Effects of Semaglutide on Diabetic Retinopathy in Subjects With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT03811561). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03811561	A7 (Publikationstyp)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
469	NCT04102189	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-002431-18 NN9536-4451 U1111-1215-7560 - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once Weekly on Weight Management in Adolescents With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT04102189). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04102189	A2 (Intervention)
470	NCT04153929	Boehringer Ingelheim (2019): 1404-0002 2019-002390-60 - A Phase II, Randomized, Parallel Group, Dose-finding Study of Subcutaneously Administered BI 456906 for 16 Weeks, Compared With Placebo and Open-label Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. - WHO ICTRP (NCT04153929). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04153929	A6 (Dauer)
471	NCT04032197	Novo Nordisk A/S (2019): 2018-002289-38 NN9535-4430 U1111-1215-4058 - A Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Atherosclerosis in Patients With Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT04032197). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04032197	A7 (Publikationstyp)
472	NCT04083820	Novo Nordisk A/S (2019): NN9535-4495 U1111-1222-5620 - A Multi-centre, Prospective, Noninterventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT04083820). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04083820	A5 (keine RCT)
473	NCT04251156	Novo Nordisk A/S (2020): NN9536-4379 U1111-1212-2189 - Effect and Safety of Semaglutide 2.4 mg Once-weekly on Weight Management in Subjects With Overweight or Obesity - WHO ICTRP (NCT04251156). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04251156	A2 (Intervention)
474	NCT04261933	Novo Nordisk A/S (2020): NN9535-4617 U1111-1241-6291 - A Multi-centre, Prospective, Noninterventional Study Investigating the Effectiveness of Once-weekly Subcutaneous Semaglutide in a Real World Adult Population With Type 2 Diabetes - WHO ICTRP (NCT04261933). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04261933	A5 (keine RCT)

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-36 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 4-36 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-36 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
<i>Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.</i>		
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	
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?	
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

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

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-37 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

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:

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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.
 - 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:
