

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dulaglutid (Trulicity®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 A

Typ 2-Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.03.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik.....	14
4.2.1 Fragestellung.....	14
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	15
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	17
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	18
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	18
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	19
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	20
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	21
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	22
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	23
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	23
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	24
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	24
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	26
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	26
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	27
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	30
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	30
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	32
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	34
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	35
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	36
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	40
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	40
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	41
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	45

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	48
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	48
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	48
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	48
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	48
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	49
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	49
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	51
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	52
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	52
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	52
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	52
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	53
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	53
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	54
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	55
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	55
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	55
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	56
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	56
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	56
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	57
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	57
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	57
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	57
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	58
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	75
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	75
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	75
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	75
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	76
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	76
4.6	Referenzliste.....	77
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		80
Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		81
Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....		82
Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien		82
Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen.....		83
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		84

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	85
Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	85
Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen	85
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	86
Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	86
Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	86
Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen	86
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	87
Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	112
Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	112
Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen.....	112
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	113
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	116

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	11
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	16
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	31
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	44
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-16: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	47
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	47
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	49
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	49
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	50

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	50
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	51
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	53
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	53
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	53
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	54
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	56
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	56
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische und krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline in der RCT AWARD-PEDS (ITT-Population)	62
Tabelle 4-30: Anzahl der Patienten mit Rescue-Therapien in der RCT AWARD-PEDS (ITT-Population)	63
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Veränderung des HbA _{1c} -Werts (in %) zu Woche 26 gegenüber Baseline in der RCT AWARD-PEDS (ITT-Population; Treatment-Regimen Estimand)	64
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit HbA _{1c} <7,0% in der RCT AWARD-PEDS (ITT-Population; Treatment-Regimen Estimand)	65
Tabelle 4-33: Anzahl der Patienten mit Hypoglykämien in der RCT AWARD-PEDS (ITT-Population)	67
Tabelle 4-34: Anzahl der Patienten mit einem HbA _{1c} -Zielwert <7,0% oder <6,5% ohne Hypoglykämien in der RCT AWARD-PEDS (ITT-Population, Efficacy Estimand).....	69
Tabelle 4-35: Überblick über jegliche UE in der RCT AWARD-PEDS (ITT-Population).....	70
Tabelle 4-36: UE nach SOC (Inzidenz ≥20% in jeglichem Behandlungsarm) in der RCT AWARD-PEDS (ITT-Population)	71
Tabelle 4-37: Therapieabbrüche aufgrund UE nach SOC in der RCT AWARD-PEDS (ITT-Population)	72
Tabelle 4-38: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	75
Tabelle 4-39 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	114
Tabelle 4-40 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	117

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	45
Abbildung 4-3: Studiendesign der RCT AWARD-PEDS.....	60
Abbildung 4-4: Flowchart der Patienten in der RCT AWARD-PEDS.....	61
Abbildung 4-5: Verlaufskurve der Veränderung des HbA _{1c} -Werts (in %) (ITT-Population; Efficacy-Estimand).....	65
Abbildung 4-6: Verlaufskurve der HbA _{1c} -Responder (ITT-Population; Efficacy-Estimand)	66

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1x wöch.	1x wöchentlich
A	Ausschlusskriterium
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
B	Baseline
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dL	Deziliter
E	Einschlusskriterium
ED	Einzeldosis
EQ-5D-Y	European Quality of Life - 5 Dimension - Youth
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FBG	Nüchternblutzucker (Fasting Blood Glucose)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1-RA	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)-Rezeptoragonist
HbA _{1c}	Glykosyliertes Hämoglobin
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDF	International Diabetes Foundation
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LS	Kleinste Quadrate (Least Squares)
LSC	Lilly Search Criteria
m ²	Quadratmeter
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mg	Milligramm
mmol	Millimol

Abkürzung	Bedeutung
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
PEDS-QL	Pediatric Quality of Life Inventory
PG	Plasmaglukosewert
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T2DM	Typ 2-Diabetes mellitus
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen die maskuline Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen von 10 bis <18 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Die Bewertung erfolgt gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Metformin, Insulin, Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid) unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vortherapien (zweckmäßige Vergleichstherapie [zVT]) anhand patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Datenquellen

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

Im Zuge der systematischen Informationsbeschaffung wurden die bibliografischen Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und die Cochrane-Datenbank strukturiert und ggf. mit validierten Filtern durchsucht. Zudem wurde in den klinischen Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der World Health Organization (WHO) nach relevanten Studien recherchiert. In Clinical Data und im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Weiterhin wurden alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), und alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder bei denen er auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, berücksichtigt. Einschränkungen bezüglich Publikationszeitraum und Sprache wurden bei den Recherchen nicht vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1: Kinder und Jugendliche von 10 bis <18 Jahren mit unzureichend kontrolliertem T2DM unterstützend zu Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus	A1: Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2: Dulaglutid gemäß Fachinformation	A2: Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vortherapien unter Auswahl folgender Wirkstoffe: Metformin, Insulin, Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid	A3: Andere Vergleichstherapie als E3
Endpunkte	E4: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	A4: Keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit
Studientypen	E5: Randomisierte kontrollierte Studie	A5: Andere Studientypen als E5
Studiendauer	E6: Mindestens 24 Wochen	A6: Weniger als 24 Wochen
Publikationstyp	E7: Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A7: (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.		

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

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet konnte keine relevante RCT zur Bewertung des Zusatznutzens identifiziert werden. Ein Zusatznutzen gegenüber der zVT wird daher nicht beansprucht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen

Die Zulassungserweiterung von Dulaglutid auf Kinder und Jugendliche von 10 bis <18 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus (T2DM) basiert auf der Studie AWARD-PEDS. Die Studie AWARD-PEDS ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid. Mit dieser Studie liegt eine umfassende, hochwertige Phase III-Studie an pädiatrischen Patienten mit T2DM vor, welche einen besonders hohen therapeutischen Bedarf aufgrund stark limitierter Therapieoptionen im Anwendungsgebiet haben. Auch wenn sich die Studie aus formalen Gründen nicht für eine frühe Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V eignet (Ausschlussgrund: A3), wird im Folgenden der medizinische Nutzen von Dulaglutid, der sich aus der Studie AWARD-PEDS ergibt, zusammengefasst.

In der Studie AWARD-PEDS zeigte sich der Mehrwert von Dulaglutid für Kinder und Jugendliche in der überlegenen, anhaltenden und klinisch bedeutsamen Senkung des glykosylierten Hämoglobin (HbA_{1c})-Werts im Vergleich zu Placebo bzw. zur Hintergrundtherapie (Metformin und/oder Basalinsulin). In der Studie AWARD-PEDS wurde unter der Prüfmedikation die bislang größte Senkung des HbA_{1c}-Werts im Vergleich zu anderen Studien mit Kindern und Jugendlichen von 10 bis <18 Jahren mit T2DM und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (SGLT-2)-Inhibitoren und Glukagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) beobachtet. Unter Dulaglutid wies zudem ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten einen HbA_{1c}-Zielwert von <7,0% und eine stärkere Reduktion des Nüchternblutzucker (FBG) als unter Placebo auf. Die Verbesserung der glykämischen Kontrolle im Vergleich zu Baseline hielt bis Woche 52 an.

Eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts wird im Zusammenhang mit einer potenziellen Verringerung des Risikos für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen als äußerst wichtig erachtet. Dies spielt besonders für junge Patienten eine entscheidende Rolle, da bei ihnen bereits bei Diagnosestellung kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Dyslipidämie vorhanden sein können. Eine an die TODAY-Studie angeschlossene Beobachtungsstudie mit 500 Teilnehmern zeigt, wie schnell sich die kardiovaskulären Risikofaktoren im Verlauf der T2DM-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen entwickeln können. In der pädiatrischen Situation ist des Weiteren zu beachten, dass sich eine dauerhaft erhöhte Blutglukosekonzentration negativ auf die Entwicklung der kognitiven und intellektuellen Fähigkeiten der Patienten auswirken kann. Die Reduktion des HbA_{1c}-Werts trägt somit dazu bei, eine normale kognitive Entwicklung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM zu gewährleisten.

Die Senkung des HbA_{1c}-Werts unter Dulaglutid ging in der Studie AWARD-PEDS nicht mit einer erhöhten Rate von Hypoglykämien einher. Außerdem trat im gesamten Studienverlauf keine schwere Hypoglykämie auf. Hypoglykämien sind auf Grund der schweren Folgeerkrankungen und negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten mit T2DM unbedingt zu vermeiden.

Die Anwendung von Rescue-Therapien – z. B. Insulin – war unter Dulaglutid seltener als unter Placebo. Dies kann sich als potenziell wichtiger Vorteil erweisen, denn die Gabe von Insulin kann das Auftreten von Hypoglykämien begünstigen, zu einer unerwünschten Gewichtszunahme führen und somit den Krankheitsprogress noch weiter beschleunigen.

Das in der Studie AWARD-PEDS beobachtete Sicherheitsprofil für Kinder und Jugendliche entspricht weitgehend dem von Erwachsenen. Zu den häufig berichteten unerwünschten Ereignissen (UE) gehörten Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, welche leichter bis moderater Ausprägung waren und vor allem während der ersten beiden Behandlungswochen auftraten. Nur in Einzelfällen brachen Patienten die Behandlung aufgrund eines UE ab. Auch schwerwiegende UE (SUE) wurden nur in Einzelfällen beobachtet.

Dulaglutid bietet auch hinsichtlich seiner einfachen Anwendbarkeit Vorteile: Dulaglutid wird als gebrauchsfertige wöchentliche Injektion verabreicht, und muss weder vorbereitet, noch muss die Dosis eingestellt werden. Des Weiteren sind in der Monotherapie oder in der Kombinationstherapie mit Metformin keine Blutzuckerselbstkontrollen erforderlich. Somit lässt sich die Anwendung flexibel in den Alltag integrieren. In dieser schwer zu behandelnden pädiatrischen Patientengruppe dürften die beschriebenen Vorteile noch stärker zum Tragen kommen.

Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie AWARD-PEDS auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Einführung von Dulaglutid stellt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM einen deutlichen therapeutischen Fortschritt sowie eine Bereicherung der Therapielandschaft dar. Mit Dulaglutid wird eine anhaltende glykämische Kontrolle unter Einsparung von Rescue-Medikationen und ohne Inkaufnahme von Hypoglykämien erreicht, bei einer insgesamt guten Verträglichkeit und einfachen Anwendung des Produkts.

Da keine relevante RCT zur Bewertung des Zusatznutzens identifiziert werden konnte, wird kein Zusatznutzen beansprucht.

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.

Für Dulaglutid wurde am 06. März 2023 eine Zulassungserweiterung für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen von 10 bis <18 Jahren mit unzureichend kontrolliertem T2DM genehmigt.

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen von 10 bis <18 Jahren mit unzureichend kontrolliertem T2DM unterstützend zu Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus (fortan Anwendungsgebiet). Die Bewertung erfolgt gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Metformin, Insulin, Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid) unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vortherapien (zVT) anhand patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studiendesign) werden im folgenden Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

Für die frühe Nutzenbewertung unterteilte der G-BA die Zielpopulation in zwei Teilpopulationen, Insulin-naive und Insulin-erfahrene Patienten, mit den jeweils zugehörigen

zVT (Humaninsulin + Metformin bzw. Eskalation der Insulintherapie; siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.1.2 des vorliegenden Dossiers) (1). Lilly weicht von der Festlegung des G-BA ab, da nach Auffassung von Lilly die Auswahl der zVT aufgrund der allgemein limitierten Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche mit T2DM auf alle derzeit zugelassenen medikamentösen Alternativen zu erweitern ist; d. h. in Ergänzung zu Metformin und Insulin sind auch Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid zu berücksichtigen. Damit stehen dem behandelnden Arzt und dem betroffenen Patienten eine breite Auswahl an Optionen zur Verfügung, so dass eine patientenindividuelle, partizipative Entscheidung in Abhängigkeit von der Behandlungsgeschichte und den individuellen Therapiezielen getroffen werden kann. In der im Oktober 2022 aktualisierten Praxisempfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft werden allgemein Inkretinmimetika, und damit Liraglutid und Exenatid, als mögliche Alternative oder Ergänzung zu Metformin gesehen (2). Auch die Nationale Versorgungsleitlinie sieht für die Behandlung erwachsener Patienten mit T2DM, die unter Metformin nicht die individuellen Therapieziele erreichen, die Auswahl eines zweiten geeigneten, Nicht-Insulin-Medikaments (SGLT-2-Inhibitor, GLP-1-RA, Sulfonylharnstoff oder Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor) vor. Der Stellenwert von Insulin im Therapiealgorithmus des T2DM hat sich also mit der Einführung neuer Antidiabetika dahingehend verändert, dass zunächst andere Nicht-Insulin-Optionen ausgeschöpft werden sollen, bevor Insulin eingesetzt wird. Lediglich bei Vorliegen eines ausgeprägten Defizits von endogenem Insulin ist eine Insulintherapie früher indiziert (3). Insulin ist am Aufbau von Körperfett beteiligt bzw. erschwert dessen Abbau (4). Die Verabreichung von Insulin führt daher häufig zu einer Gewichtszunahme und begünstigt in weiterer Folge eine Erhöhung der Insulinresistenz (5). Die Indikation einer Insulintherapie sollte daher genau geprüft werden.

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.

Ziel der Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien ist es, eine systematische Auswahl von Studien vorzunehmen, welche grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind.

Es wurden die in Tabelle 4-2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung berücksichtigt:

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1: Kinder und Jugendliche von 10 bis <18 Jahren mit unzureichend kontrolliertem T2DM unterstützend zu Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus	A1: Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2: Dulaglutid gemäß Fachinformation	A2: Andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vortherapien unter Auswahl folgender Wirkstoffe: Metformin, Insulin, Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid	A3: Andere Vergleichstherapie als E3
Endpunkte	E4: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	A4: Keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit
Studientypen	E5: Randomisierte kontrollierte Studie	A5: Andere Studientypen als E5
Studiendauer	E6: Mindestens 24 Wochen	A6: Weniger als 24 Wochen
Publikationstyp	E7: Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A7: (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen

A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.

Patientenpopulation

Dulaglutid ist angezeigt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen von 10 bis <18 Jahren mit unzureichend kontrolliertem T2DM, unterstützend zu Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder

Kontraindikationen nicht angezeigt ist oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus (6).

Intervention

Es wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, in denen Dulaglutid entsprechend der Fachinformation verabreicht wurde (6).

Vergleichstherapie

Nach Auffassung von Lilly ist folgende zVT für die frühe Nutzenbewertung heranzuziehen:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vortherapien unter Auswahl folgender Wirkstoffe: Metformin, Insulin, Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid.

Lilly weicht von der Festlegung der zVT durch den G-BA ab (1) (zur Festlegung der zVT durch den G-BA, siehe Modul 3 Abschnitt 3.1.2; zur Begründung für die Abweichung, siehe Modul 3 Abschnitt 3.1.3).

Endpunkte

In den einzuschließenden Studien mussten, entsprechend den Angaben des G-BA im Beratungsgespräch (1) und der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (7), Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit berichtet werden.

Studientypen

Es wurden nur RCT berücksichtigt, da diese gemäß G-BA Verfahrensordnung den Studientyp mit der höchsten Evidenzstufe darstellen (8).

Studiendauer

Bei chronischen Erkrankungen wie dem T2DM erachtet der G-BA eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen als notwendig, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können (9). Entsprechend wurden ausschließlich Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt.

Publikationstyp

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

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.

Entsprechend den oben genannten Vorgaben wurden die Suchen am 16. Januar 2023 in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt.

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

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

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 (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/arsneimittel-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.

Entsprechend den oben genannten Vorgaben wurden die Suchen am 16. Januar 2023 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP Search Portal der WHO durchgeführt. In Clinical Data und im AMIS wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

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

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Die Ergebnisse der Registersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

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 –ergebnissen¹. 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.

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.

Auf der Internetseite des G-BA wird eine Suche nach Einträgen zu Studien nur durchgeführt, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Weder in der bibliografischen Literaturrecherche noch in der Suche in Studienregistern wurde eine für die Nutzenbewertung relevante, direkt zur zVT vergleichende Studie mit Dulaglutid im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde dementsprechend nicht 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.

¹ 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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

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.

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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.

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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.

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 verwendet⁶ 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^{7,5} 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

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.

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

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 darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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

⁸ 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.

⁹ 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.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ 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 ist¹².

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^{13, 14, 15}

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.*

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

- *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 wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
H9X-MC-GBGC/AWARD-PEDS	ja	ja	abgeschlossen	60 Wochen (Screening-Periode von bis zu 4 Wochen + Behandlungsperiode von 26 Wochen + offene Verlängerungsperiode von 26 Wochen + 30-tägige Nachbeobachtungsperiode)	Dulaglutid (0,75 mg, ED, 1x wöch., s.c.) Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg, ED, 1x wöch., s.c., 4 Wochen 0,75 mg gefolgt von 48 Wochen 1,5 mg Dulaglutid 1x wöch., s.c.) Placebo (1x wöch. s.c. 26 Wochen lang) anschließend Dulaglutid (0,75 mg, ED, 1x wöch., s.c. 26 Wochen)
ED: Einzeldosis; mg: Milligramm; 1x wöch.: 1x wöchentlich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: Subkutan.					

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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-3 hat den Stand 16. Januar 2023.

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
H9X-MC-GBGC/AWARD-PEDS	A3, Vergleichstherapie
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.	

Lilly sieht, wie in Modul 3 Abschnitt 3.1 ausführlich erläutert, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vortherapien unter Auswahl von Metformin, Liraglutid, Dapagliflozin, Exenatid und Insulin, als aktuellen Therapiestandard in Deutschland und damit als adäquate zVT an. In der Studie H9X-MC-GBGC/AWARD-PEDS (fortlaufend als AWARD-PEDS bezeichnet) wird Dulaglutid mit Placebo verglichen, wobei in den Behandlungssarmen die Prüfmedikation bei Bedarf mit Metformin und/oder Basalinsulin kombiniert werden kann. Dabei soll die Dosierung von Metformin und Insulin nicht um mehr als 15% der Ausgangsdosis erhöht werden, ansonsten wird die Therapieanpassung als Rescue-Therapie gewertet (für eine ausführliche Beschreibung, siehe Abschnitt 4.4.2). Eine patientenindividuelle Anpassung der Hintergrundtherapie unter Berücksichtigung der Wirkstoffe Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid ist nicht gegeben. Dementsprechend ist die Studie AWARD-PEDS formal nicht geeignet, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zVT vornehmen zu können.

Dennoch werden die Ergebnisse der Studie AWARD-PEDS zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM in Abschnitt 4.4.2 zusammenfassend dargestellt.

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.

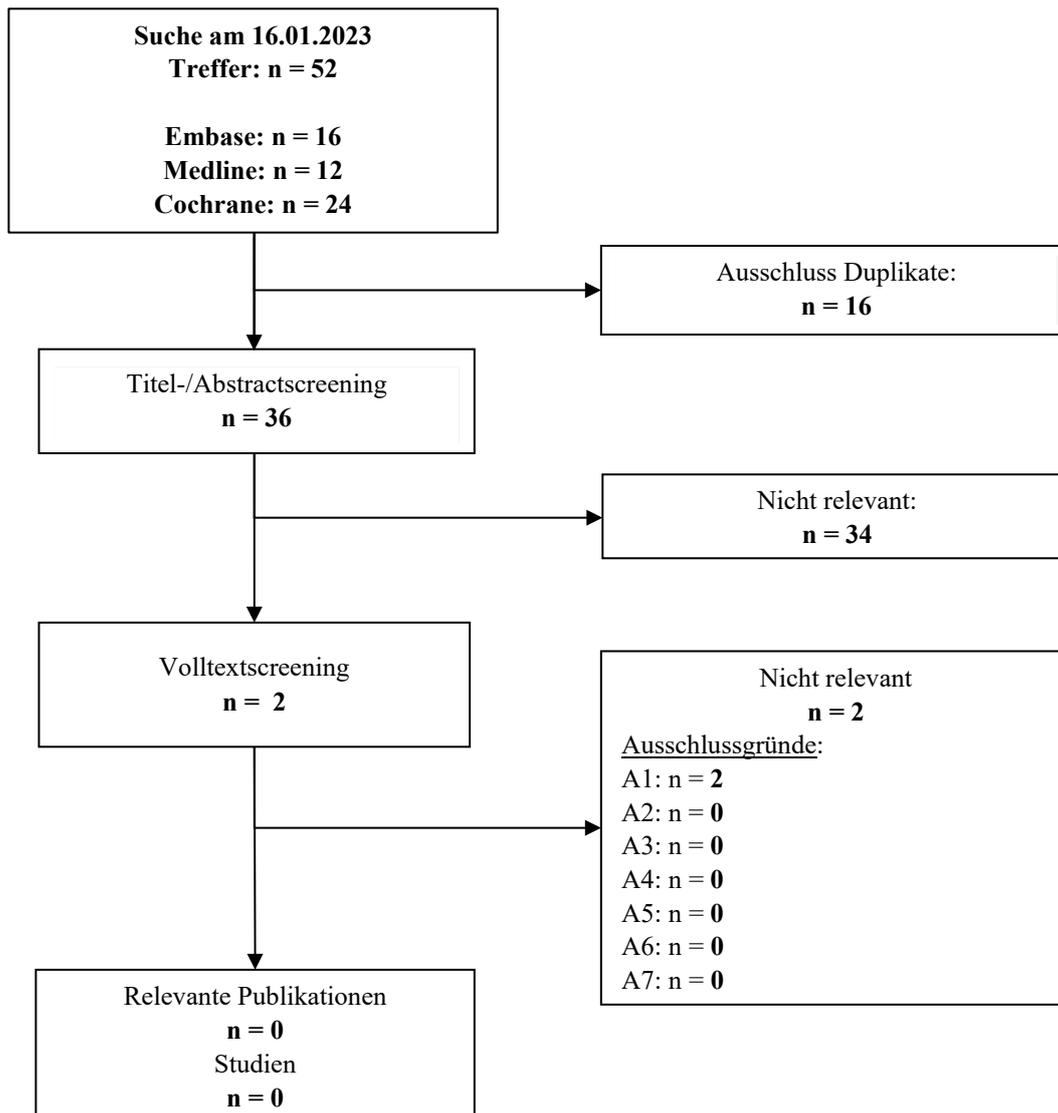


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien

auf Ebene von Titel und Abstract keine für die frühe Nutzenbewertung relevanten Publikationen.

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	-	-	-	-

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.

Die Studienregistersuche ergab keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlaubt.

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 Information in Tabelle 4-5 hat den Stand 16. Januar 2023.

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	-	-	-	-

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 Information in Tabelle 4-6 hat den Stand 16. Januar 2023.

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)						
-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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>						

Durch die systematische Informationsbeschaffung konnte keine relevante Studie für die frühe Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden. Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase III-Studie AWARD-PEDS werden zur Beschreibung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Dulaglutid in Abschnitt 4.4.2 zusammenfassend dargestellt.

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.

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.

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, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
-	-	-	-	-

Nicht zutreffend.

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.

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			
-	-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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.

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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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.

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
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie für die frühe Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

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.

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.

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. ¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹⁶ unbesetzt

- 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 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	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
-	-	-	-	-	-	-

Nicht zutreffend.

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	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
-	-	-	-	-	-	-

Nicht zutreffend.

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.

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.

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.

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.

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.

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>
-	-	-	-	-	-

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

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
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: 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.

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.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 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.

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.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-23: 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		
-	-	-	-	-	-	-

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

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>
-	-	-	-	-	-

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
-	-

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
-	-	-	-	-

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 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.

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.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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>
-	-	-	-	-	-

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
-	-

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.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 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.

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.

Die Zulassungserweiterung von Dulaglutid auf Kinder und Jugendliche von 10 bis <18 Jahren mit unzureichend kontrolliertem T2DM, unterstützend zu Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus, basiert auf der Studie AWARD-PEDS. Wie in Abschnitt 4.3.1.1 beschrieben, ist die Studie formal nicht geeignet, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zVT vornehmen zu können. Dennoch werden die

Ergebnisse der Studie AWARD-PEDS zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM in Abschnitt 4.4.2 zusammenfassend dargestellt.

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.

Zulassungsstudie AWARD-PEDS

Mit der Zulassungsstudie AWARD-PEDS von Lilly liegt eine umfassende, hochwertige Phase III-Studie an pädiatrischen Patienten mit T2DM vor, welche einen besonders hohen therapeutischen Bedarf aufgrund stark limitierter Therapieoptionen im Anwendungsgebiet haben. Zu Details des therapeutischen Bedarfs, siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2.

Auch wenn sich die Studie aus formalen Gründen nicht für eine frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V eignet, wird im Folgenden der medizinische Nutzen von Dulaglutid, der sich aus der Studie AWARD-PEDS ableitet, zusammengefasst:

Methodik

Bei der Studie AWARD-PEDS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis <18 Jahren mit T2DM, die trotz Diät und körperlicher Betätigung, mit oder ohne Metformin und/oder Basalinsulin, eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweisen.

Gemäß Einschlusskriterien mussten die Kinder und Jugendlichen im Alter von 10 bis <18 Jahren sein, eine T2DM-Diagnose gemäß der International Diabetes Foundation (IDF) – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)-Kriterien aufweisen, einen HbA_{1c}-Wert von >6,5% und ≤11,0% haben und einen Body-Mass-Index (BMI) >85% Perzentil der entsprechenden Alters- und Geschlechtskohorte des jeweiligen Landes (einschließlich eines Mindestgewichts von ≥50 kg) zeigen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in einen der folgenden drei Arme randomisiert: Dulaglutid 0,75 mg, Dulaglutid 1,5 mg oder Placebo (siehe Abbildung 4-3). Die Studienmedikation wurde 1x pro Woche verabreicht. Der doppelblinden 26-wöchigen Behandlungsperiode folgten eine offene Verlängerungsperiode von 26 Wochen sowie eine 30-tägige Nachbeobachtungsperiode. In der Verlängerungsperiode erhielten die Patienten des Placebo-Arms ebenfalls 1x pro Woche 0,75 mg Dulaglutid subkutan. In allen Behandlungsarmen konnte die Prüfmedikation mit Metformin und/oder Basalinsulin kombiniert werden. Um die Sicherheit der Patienten in der Studie AWARD-PEDS zu gewährleisten, bestand die Möglichkeit, im Falle einer anhaltenden Hyperglykämie die Patienten unbegrenzt mit Metformin oder Insulin zu behandeln, wobei das Prüfmedikament fortgesetzt wurde. Bei einer Behandlungsdauer von mehr als 2 Wochen wurde die Behandlung als Rescue-Therapie bewertet. Nach Beendigung der Hyperglykämie wird die zusätzliche Metformin- oder Insulingabe beendet. Im Zeitraum der doppelblinden Studienphase (Woche 0-26) wurde in folgenden Fällen von einer Rescue-Therapie gesprochen:

- ein Patient, der zu Baseline, neben einer Veränderung des Lebensstils (Diät und Bewegung), nur mit dem Studienmedikament behandelt wurde, erhält eine Behandlung mit Metformin und/oder Insulin für mehr als 2 Wochen
- ein Patient, der zu Baseline mit Metformin und dem Studienmedikament behandelt wurde, erhält eine Behandlung mit einer um >15% höheren Dosis Metformin und/oder Insulin (in beliebiger Dosierung) für mehr als 2 Wochen
- ein Patient, der zu Baseline mit Basalinsulin und dem Studienmedikament behandelt wurde, erhält eine Behandlung mit einer um >15% höheren Dosis Basalinsulin und/oder einer anderen Art von Insulin (in beliebiger Dosierung) für mehr als 2 Wochen

Innerhalb der offenen Studienphase (Woche 27-52) waren ebenfalls Rescue-Therapien vorgesehen. Die Patienten führten die Behandlung mit dem Studienmedikament fort, außer das Absetzen wurde von einem Prüfarzt angeordnet.

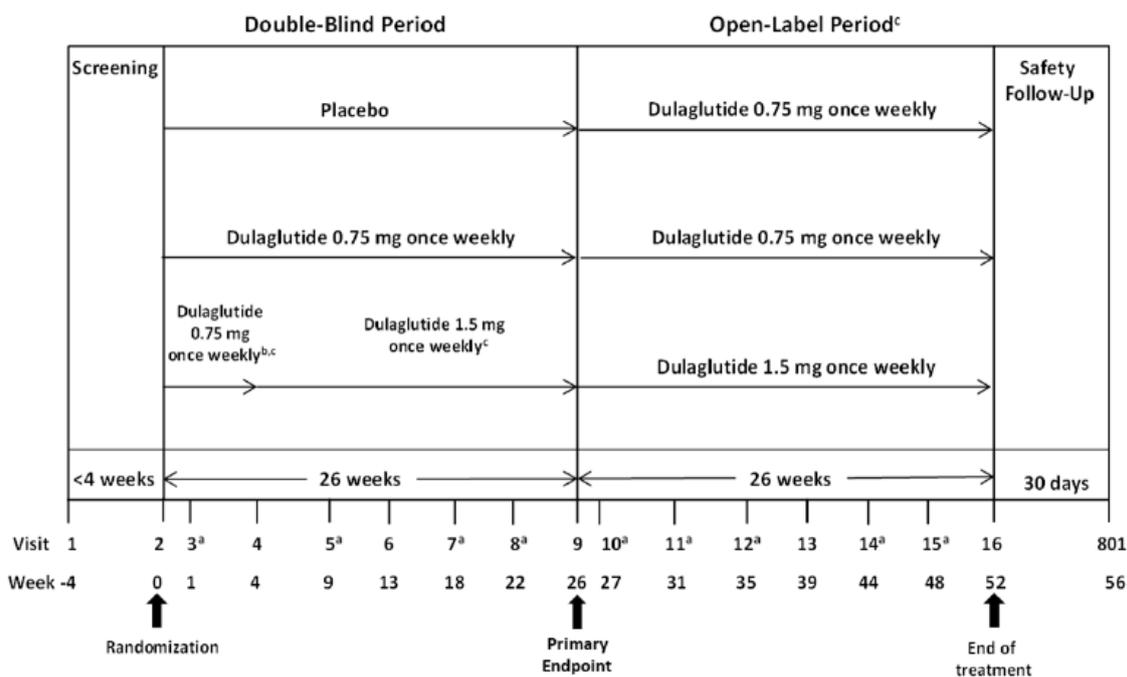


Abbildung 4-3: Studiendesign der RCT AWARD-PEDS

a: Telefonat; b: Patienten, die die Dosis von 0,75 mg/ Woche nach Auffassung des Prüfarztes vertragen haben, wechseln zu Dulaglutid 1,5 mg/ Woche in Woche 4; c: Patienten, die die höhere Dosis nicht vertragen, wechseln zurück zur vorherigen Dosierung.

mg: Milligramm, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Analysepopulationen und Auswertungsstrategien

In der Studie AWARD-PEDS wurden zwei Auswertungsstrategien zum Umgang mit Daten, die nach der Initiierung einer Rescue-Therapie erhoben wurden, verwendet: Der sogenannte „Efficacy Estimand“ und der „Treatment Regimen Estimand“, jeweils in der Intention-to-Treat (ITT)-Population. Die ITT-Population umfasst hierbei alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in dem zugewiesenen Behandlungsarm erhalten haben.

Der „Efficacy Estimand“ schätzt den Nutzen der zugewiesenen Studienbehandlung ohne die möglicherweise verzerrenden Effekte durch zusätzliche oder alternative antihyperglykämische Therapien und unabhängig von der Therapietreue. Dazu werden die Daten, die nach einer Rescue-Therapie erhoben wurden, zensiert. Der „Treatment Regimen Estimand“ entspricht der „Treatment Policy Strategy“ nach International Conference on Harmonisation-E9 (R1) und berücksichtigt auch die Daten, die nach der Rescue-Therapie erhoben wurden. Geschätzt wird somit der Nutzen der zugewiesenen Studienbehandlung, unabhängig von der Verwendung zusätzlicher oder alternativer antihyperglykämischer Therapien und unabhängig von der Therapietreue.

Patientendisposition und Baseline-Charakteristika

Der erste Patient wurde am 29.12.2016 eingeschlossen und die finale Visite des letzten Patienten fand am 12.01.2022 statt.

Insgesamt wurden 154 Patienten in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert (Dulaglutid 0,75 mg: N = 51; Dulaglutid 1,5 mg: N = 52; Placebo: N = 51, siehe Abbildung 4-4). Die Mehrzahl der Patienten hat die Studie zu Woche 26 bzw. zu Woche 52 abgeschlossen.

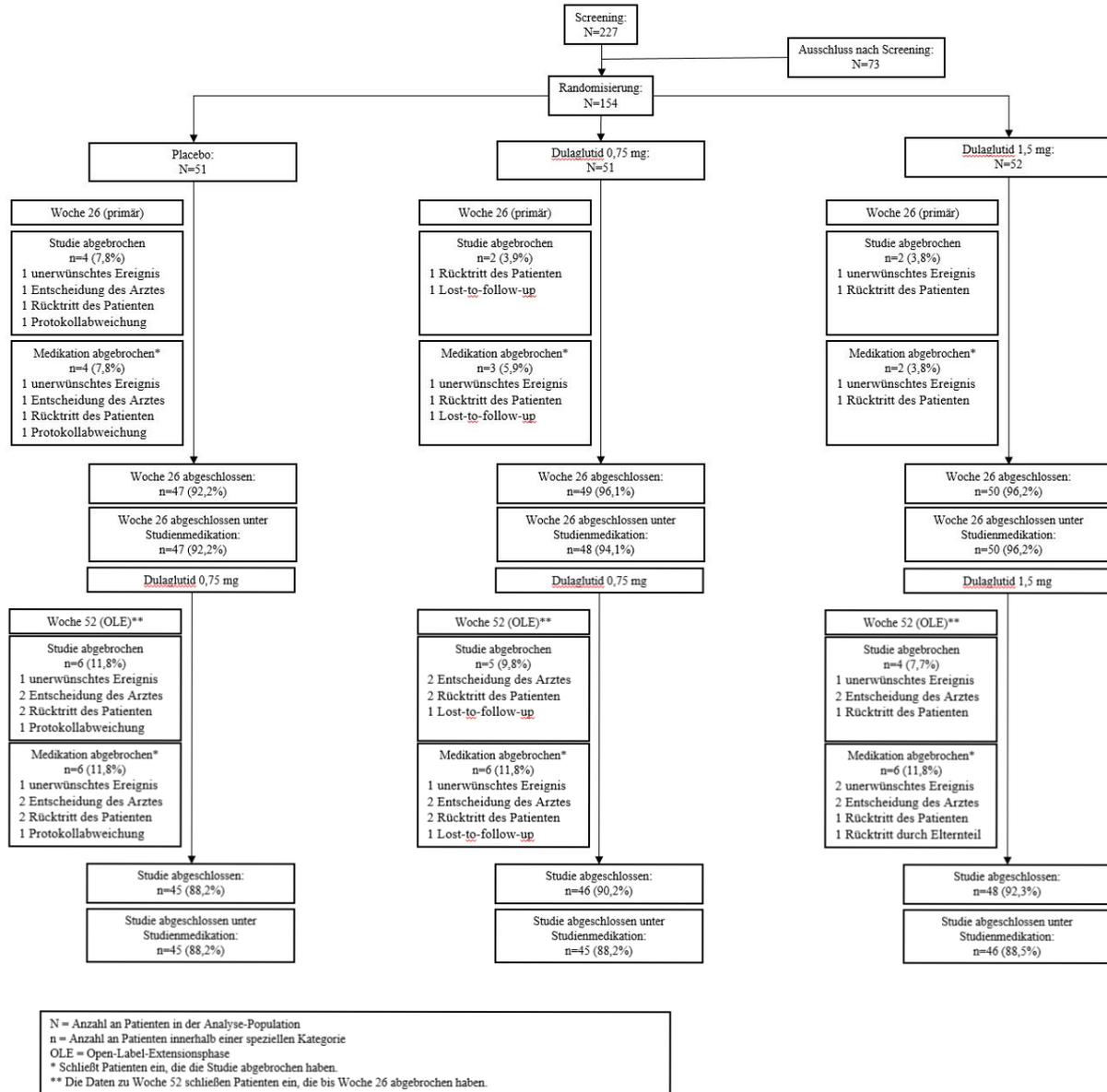


Abbildung 4-4: Flowchart der Patienten in der RCT AWARD-PEDS

mg: Milligramm, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Die ITT-Population enthielt 154 Patienten und wurde für die Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte herangezogen.

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische und krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline in der RCT AWARD-PEDS (ITT-Population)

Merkmal	Dulaglutid 0,75 mg N=51	Dulaglutid 1,5 mg N=52	Placebo^a N=51
Alter, Jahre MW ± SD	14,7 ± 2,2	14,7 ± 1,8	14,2 ± 2,1
Geschlecht, n (%) Weiblich Männlich	35 (68,6) 16 (31,4)	34 (65,4) 18 (34,6)	41 (80,4) 10 (19,6)
Region, n^b (%) Nordamerika Europa Rest der Welt	34 (66,7) 5 (9,8) 12 (23,5)	39 (75,0) 2 (3,8) 11 (21,2)	36 (70,6) 5 (9,8) 10 (19,6)
Abstammung, n (%) Amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner von Alaska Asiatisch Schwarz oder afroamerikanisch Ureinwohner von Hawaii oder von anderen pazifischen Inseln Weiß Mehrere Fehlend	6 (11,8) 4 (7,8) 9 (17,6) 0 29 (56,9) 1 (2,0) 2 (3,9)	4 (7,7) 4 (7,7) 9 (17,3) 0 30 (57,7) 3 (5,8) 2 (3,8)	6 (11,8) 11 (21,6) 5 (9,8) 1 (2,0) 25 (49,0) 3 (5,9) 0
BMI, kg/m² MW ± SD Perzentil ^c (%): MW ± SD	33,6 ± 9,0 98,0 ± 3,4	34,3 ± 7,0 98,3 ± 4,8	34,3 ± 10,2 97,8 ± 3,5
HbA_{1c}, % MW ± SD Patienten nach HbA _{1c} Kategorie, n (%) HbA _{1c} <8% HbA _{1c} ≥8%	7,9 ± 1,3 25 (49,0) 26 (51,0)	8,2 ± 1,4 25 (48,1) 27 (51,9)	8,1 ± 1,1 20 (39,2) 31 (60,8)
Diabetes-Dauer, Jahre MW ± SD	1,8 ± 1,8	2,1 ± 1,6	2,0 ± 1,8
<p>a: Nach 26 Wochen wechselten die Patienten von Placebo zu Dulaglutid 0,75 mg.</p> <p>b: Nordamerika: USA und Mexiko; Europa: Deutschland, Frankreich und Vereinigtes Königreich; Rest der Welt: Brasilien, Türkei, Indien, Saudi-Arabien.</p> <p>c: Perzentil der alters- und geschlechtsadjustierten Bevölkerung des Landes oder der Region.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; mg: Milligramm; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung.</p>			

Das mittlere Alter der Patienten lag bei ca. 14,5 Jahren. Der Anteil der Patientinnen lag im Dulaglutid 0,75 mg- und Dulaglutid 1,5 mg-Arm bei 68,6% bzw. 65,4% und im Placebo-Arm bei 80,4%. Der durchschnittliche BMI betrug ca. 34 kg/m², das durchschnittliche Perzentil des BMI betrug ca. 98%. Die Mehrheit der Patienten war weiß (54,5%).

Der mittlere HbA_{1c}-Wert zu Baseline betrug ca. 8%. Über 90% der Patienten erhielten mindestens eine antihyperglykämische Vortherapie, wobei eine Metformin-Monotherapie am häufigsten verabreicht wurde (61,5% bis 64,7%). Etwa ein Viertel der Patienten erhielt Metformin + Basalinsulin. Knapp 10% der Patienten wurde ausschließlich mit Lebensstil-Interventionen therapiert.

Die Studienarme waren hinsichtlich der demografischen- und Krankheitscharakteristika weitgehend ausgeglichen.

Die Behandlungsdauer mit Prüfmedikation belief sich durchschnittlich auf 338,8 ± 70,9 Tage im Dulaglutid 0,75 mg-Arm, auf 342,8 ± 64,1 Tage im Dulaglutid 1,5 mg-Arm und auf 336,2 ± 91,4 Tage im Placebo-Arm. Die Compliance der Behandlung (protokollkonforme Einnahme von Dulaglutid/Placebo) lag bei insgesamt 98,7% während der doppelblinden Periode (Woche 0 bis 26) und bei 99,8% während der gesamten Studiendauer (Woche 0 bis 52). Es traten keine statistisch oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Rescue-Therapie

Tabelle 4-30: Anzahl der Patienten mit Rescue-Therapien in der RCT AWARD-PEDS (ITT-Population)

Rescue-Therapie	Dulaglutid 0,75 mg	Dulaglutid 1,5 mg	Dulaglutid gepoolt	Placebo ^a	p-Werte der paarweisen Vergleiche jeweils vs. Placebo ^b		
	N=51 n (%)	N=52 n (%)	N=103 n (%)	N=51 n (%)	Dula- glutid 0,75 mg	Dula- glutid 1,5 mg	Dula- glutid gepoolt
Bis Woche 26							
Mind. 1 Therapie	2 (3,9)	1 (1,9)	3 (2,9)	9 (17,6)	0,051	0,008	0,003
Bis Woche 52							
Mind. 1 Therapie	5 (9,8)	2 (3,8)	7 (6,8)	11 (21,6)	-	-	-
a: Nach Woche 26 wechselten die Patienten im Placebo-Arm zu Dulaglutid 0,75 mg. b: Mittels exakten Test von Fisher, zu Woche 52 wurden keine Tests mehr durchgeführt, da nach Woche 26 alle Patienten ausschließlich Dulaglutid erhielten. ITT: Intention-to-Treat; mg: Milligramm; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.							

Bis Woche 26 erhielt im Placebo-Arm ein statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten mindestens eine Rescue-Therapie als im 1,5 mg-Arm (17,6% vs. 1,9%) (siehe Tabelle 4-29). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen setzte sich bis Woche 52 fort.

Beide Dulaglutid-Arme zeigen außerdem einen Vorteil gegenüber dem Placebo-Arm hinsichtlich des Einsparens von Insulin: Während sich im Placebo-Arm die Anzahl der Patienten mit Einnahme von Insulin über den Studienverlauf deutlich erhöht hat (von 29,4% zu Baseline auf 47,1% zu Woche 52), blieb der Anteil der Patienten mit Insulin in den Dulaglutid-Armen nahezu konstant (Dulaglutid 0,75 mg: von 25,5% zu Baseline auf 29,4% zu Woche 52; Dulaglutid 1,5 mg: von 28,8% zu Baseline auf 26,9% zu Woche 52) (10).

Wirksamkeitsergebnisse

HbA_{1c} (%)

Der primäre Endpunkt der Studie AWARD-PEDS war die HbA_{1c}-Veränderung zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline (siehe Tabelle 4-31).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Veränderung des HbA_{1c}-Werts (in %) zu Woche 26 gegenüber Baseline in der RCT AWARD-PEDS (ITT-Population; Treatment-Regimen Estimand)

					Dulaglutid vs. Placebo ^a
Zeitpunkt	Behandlung	N	MW (SD)	Veränderung LS-MW (SE)	Mittelwert-Differenz [95%-KI]; p-Wert
Baseline	Dulaglutid 0,75 mg	51	7,9 (1,27)	-	-
	Dulaglutid 1,5 mg	52	8,2 (1,39)	-	-
	Dulaglutid gepoolt	103	8,0 (1,33)	-	-
	Placebo	51	8,1 (1,12)	-	-
Woche 26	Dulaglutid 0,75 mg	48	7,3 (1,95)	-0,62 (0,21)	-1,19 [-1,78; -0,60]; <0,001
	Dulaglutid 1,5 mg	47	7,0 (1,47)	-0,94 (0,21)	-1,51 [-2,10; -0,92]; <0,001
	Dulaglutid gepoolt	95	7,2 (1,73)	-0,78 (0,15)	-1,35 [-1,87; -0,84]; <0,001
	Placebo	47	8,6 (1,66)	0,57 (0,21)	-

a: Der Behandlungsunterschied wurde mittels einer ANCOVA mit HbA_{1c} zu Baseline als Kovariable, Stratifizierungsfaktoren und Behandlung als feste Effekte berechnet. Fehlende Daten wurden mittels multipler Imputation ersetzt.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Es zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil in der Änderung des HbA_{1c}-Werts zugunsten beider Dulaglutid-Dosierungen gegenüber Placebo (Mittelwert-Differenz, jeweils gegenüber Placebo: Dulaglutid 0,75 mg: -1,19%, p<0.001; Dulaglutid 1,5 mg: -1,51%, p<0.001) (Treatment-Regimen Estimand). Vergleichbare Ergebnisse lieferte auch das Efficacy-Estimand. Subgruppenanalysen nach wichtigen Baseline-Faktoren (u. a. Alter, Geschlecht, HbA_{1c}-Wert zu Baseline, Herkunftsregion, Dauer der T2DM oder auch Behandlung mit Metformin bzw. Insulin zu Studienbeginn) zeigten keine relevanten Effektmodifikationen.

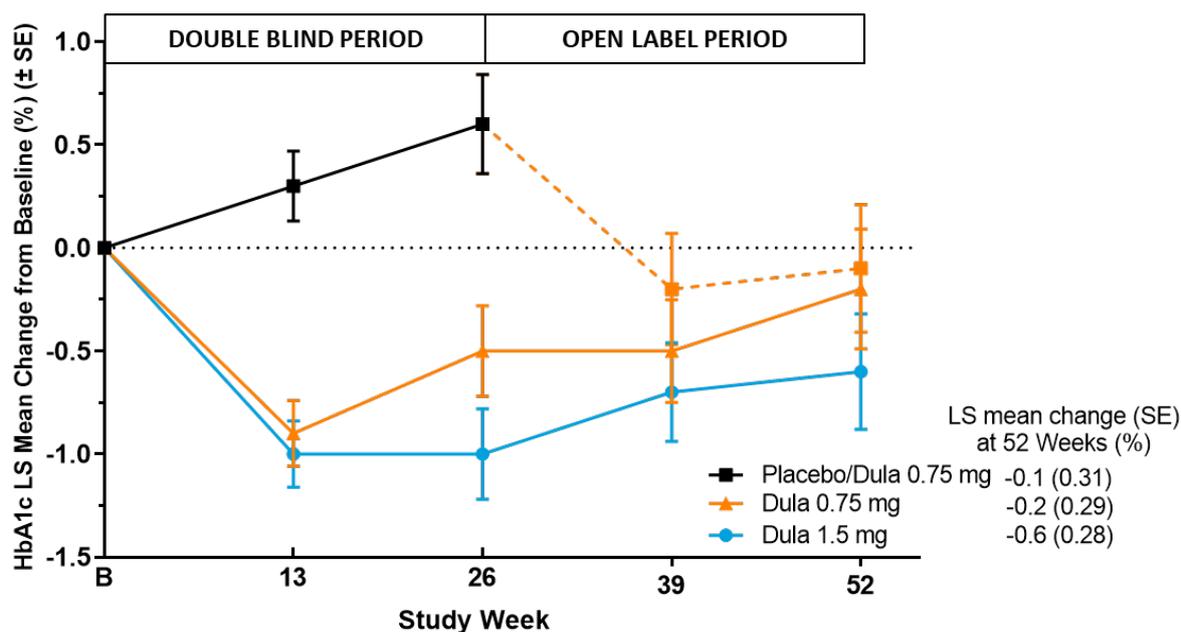


Abbildung 4-5: Verlaufskurve der Veränderung des HbA_{1c}-Werts (in %) (ITT-Population; Efficacy-Estimand)

Die gestrichelte orangefarbene Linie repräsentiert die Patienten, die während der doppelblinden Periode Placebo und anschließend Dulaglutid 0,75 mg erhalten haben.

B: Baseline; Dula: Dulaglutid; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; LS: Kleinste Quadrate; mg: Milligramm; SE: Standardfehler.

Auch zu Woche 52 zeigte sich unter Dulaglutid, unabhängig von der Dosierung, im Vergleich zu Baseline eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts, obwohl die Werte zwischen Woche 26 und Woche 52 jeweils wieder leicht anstiegen. Der HbA_{1c}-Wert erhöhte sich bei den Patienten im Placebo-Arm zu Woche 26 und sank nach der Umstellung auf Dulaglutid 0,75 mg deutlich ab; zu Woche 52 lag der HbA_{1c}-Wert unter dem Niveau zu Baseline (siehe Abbildung 4-5).

Im Folgenden ist der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Zielwert <7,0% zu Baseline und Woche 26 dargestellt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit HbA_{1c} <7,0% in der RCT AWARD-PEDS (ITT-Population; Treatment-Regimen Estimand)

				Dulaglutid vs. Placebo ^a
Zeitpunkt	Behandlung	N	n (%)	Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert
<i>Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert <7,0%</i>				
Baseline	Dulaglutid 0,75 mg	51	16 (31,7)	1,66 [0,68; 4,06]; 0,264
	Dulaglutid 1,5 mg	52	14 (26,9)	1,34 [0,54; 3,31]; 0,527
	Dulaglutid gepoolt	103	30 (29,1)	1,49 [0,68; 3,29]; 0,322
	Placebo	51	11 (21,6)	-
Woche 26	Dulaglutid 0,75 mg	51	28 (54,9)	8,80 [3,07; 25,18]; <0,001
	Dulaglutid 1,5 mg	52	25 (48,1)	7,43 [2,60; 21,25]; <0,001

				Dulaglutid vs. Placebo ^a
Zeitpunkt	Behandlung	N	n (%)	Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert
	Dulaglutid gepoolt	103	53 (51,5)	8,08 [3,10; 21,06]; <0,001
	Placebo	51	7 (13,7)	-

a: Der Behandlungsunterschied wurde mittels einer logistischen Regression mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Insulin- oder Metformin-Behandlung) als feste Effekte und HbA_{1c} zu Baseline als Kovariable berechnet.
 Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 26 wurden als Non-Responder imputiert: Patienten, die bereits einen HbA_{1c} <7% zu Baseline hatten, und ihn zu Woche 26 gehalten haben, wurden als Responder gezählt.
 ITT: Intention-to-Treat; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einem HbA_{1c}-Zielwert <7,0% zeigten sich in den Dulaglutid-Armen (0,75 mg, 1,5 mg, gepoolt) deutliche statistisch signifikante Vorteile gegenüber dem Placebo-Arm zu Woche 26 (Tabelle 4-32).

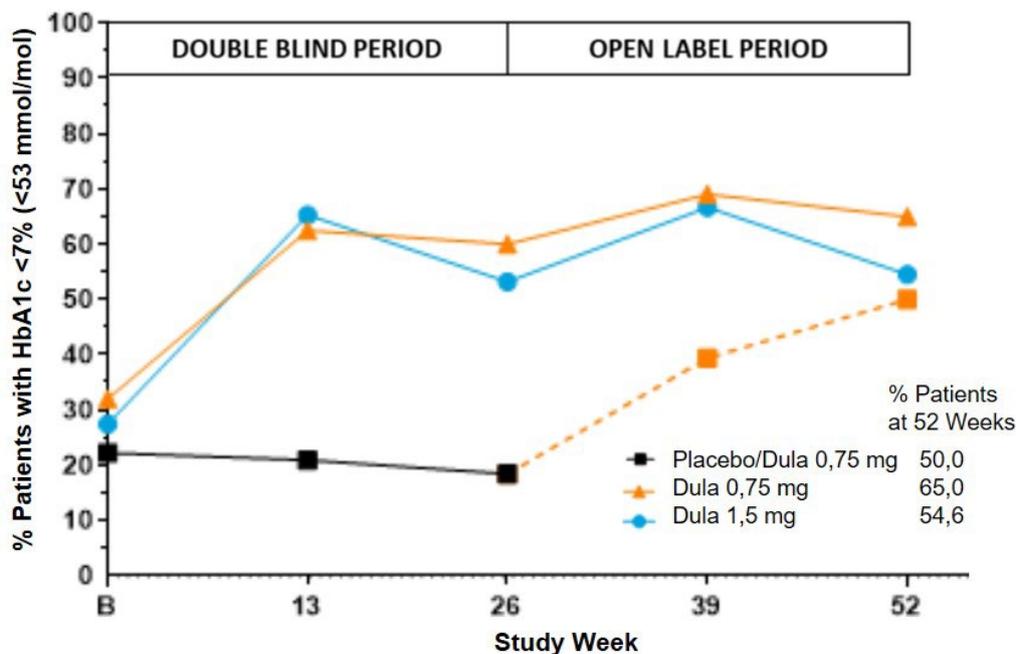


Abbildung 4-6: Verlaufskurve der HbA_{1c}-Responder (ITT-Population; Efficacy-Estimand)

Die gestrichelte orangefarbene Linie repräsentiert die Patienten, die während der doppelblinden Periode Placebo und anschließend Dulaglutid 0,75 mg erhalten haben.

B: Baseline; Dula: Dulaglutid; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; mg: Milligramm; mmol: Millimol.

Die Mehrheit der Patienten im Dulaglutid 0,75 mg- und Dulaglutid 1,5 mg-Arm wiesen zu Woche 13 bis Woche 52 jeweils einen HbA_{1c}-Wert <7,0% auf. Im Placebo-Arm stieg der Anteil der Patienten mit HbA_{1c} <7% nach Woche 26, also nach dem Wechsel auf Dulaglutid 0,75 mg, deutlich auf ca. 50% an (siehe Abbildung 4-6).

Weitere Wirksamkeitsergebnisse

Bezüglich der Veränderung des FBG zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline zeigten sich, jeweils im Vergleich zum Placebo-Arm (Treatment-Regimen-Estimand), statistisch signifikante Vorteile für beide Dulaglutid-Arme (0,75 mg, 1,5 mg, gepoolt). Für die Veränderung des BMI zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline ergaben sich keine statistisch signifikanten Effekte zwischen den Behandlungsarmen (10, 11).

In der Studie AWARD-PEDS wurden drei Patient-Reported Outcomes anhand der validierten Messinstrumente European Quality of Life – 5 Dimension – Youth (EQ-5D-Y), Pediatric Quality of Life Inventory (PEDS-QL) Generic sowie PEDS-QL 3.2 Diabetes Modul erhoben. Für die Veränderung der Scores der EQ-5D-Y-Visuelle Analogskala (VAS), der PEDS-QL Generic Core Scales sowie des PEDS-QL 3.2 Diabetes Moduls zu Woche 26 gegenüber Baseline ergaben sich jeweils keine statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Dulaglutid-Armen und dem Placebo-Arm (10, 11).

Sicherheit**Hypoglykämien**

Tabelle 4-33: Anzahl der Patienten mit Hypoglykämien in der RCT AWARD-PEDS (ITT-Population)

Hypoglykämien	Dula- glutid 0,75 mg	Dula- glutid 1,5 mg	Dula- glutid gepoolt	Placebo ^a	p-Werte der paarweisen Vergleiche jeweils vs. Placebo ^b		
	N=51 n (%)	N=52 n (%)	N=103 n (%)	N=51 n (%)	Dula- glutid 0,75 mg	Dula- glutid 1,5 mg	Dula- glutid gepoolt
Bis Woche 26							
Schwere Hypoglykämien ^c	0	0	0	0	-	-	-
Alle Hypoglykämien ^d (<70 mg/dL) ^e	10 (19,6)	12 (23,1)	22 (21,4)	8 (15,7)	0,796	0,456	0,518
Dokumentierte sympto- matische Hypogly- kämien (<70 mg/dL) ^e	5 (9,8)	3 (5,8)	8 (7,8)	6 (11,8)	>0,999	0,319	0,552
Alle Hypoglykämien ^d (<54 mg/dL) ^e	4 (7,8)	5 (9,6)	9 (8,7)	1 (2,0)	0,362	0,205	0,166
Dokumentierte sympto- matische Hypogly- kämien (<54 mg/dL) ^e	1 (2,0)	1 (1,9)	2 (1,9)	0	>0,999	>0,999	>0,999
Alle Hypoglykämien ^f (<54 mg/dL) ^e	2 (3,9)	2 (3,9)	4 (3,9)	1 (2,0)	>0,999	>0,999	>0,999

Hypoglykämien	Dula- glutid 0,75 mg	Dula- glutid 1,5 mg	Dula- glutid gepooft	Placebo ^a	p-Werte der paarweisen Vergleiche jeweils vs. Placebo ^b		
	N=51 n (%)	N=52 n (%)	N=103 n (%)	N=51 n (%)	Dula- glutid 0,75 mg	Dula- glutid 1,5 mg	Dula- glutid gepooft
Bis Woche 52							
Schwere Hypoglykämien ^c	0	0	0	0	-	-	-
Alle Hypoglykämien ^d (<70 mg/dL) ^e	13 (25,9)	15 (28,9)	28 (27,2)	10 (19,6)	-	-	-
Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (<70 mg/dL) ^e	7 (13,7)	5 (9,6)	12 (11,7)	6 (11,8)	-	-	-
Alle Hypoglykämien (<54 mg/dL) ^e	4 (7,8)	7 (13,5)	11 (10,7)	1 (2,0)	-	-	-
Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (<54 mg/dL) ^e	1 (2,0)	1 (1,9)	2 (1,9)	0	-	-	-
Alle Hypoglykämien ^f (<54 mg/dL) ^e	2 (3,9)	2 (3,9)	4 (3,9)	1 (2,0)	-	-	-
<p>a: Nach Woche 26 wechselten die Patienten im Placebo-Arm zu Dulaglutid 0,75 mg.</p> <p>b: Exakter Test von Fisher (für die gesamte Behandlungsdauer bis Woche 52 werden keine Tests dargestellt, da nach Woche 26 alle Patienten ausschließlich Dulaglutid erhielten).</p> <p>c: Patienten mit Hypoglykämien, die die Hilfe einer weiteren Person zur aktiven Aufnahme von Kohlenhydraten, Glukagon oder anderen wiederbelebenden Maßnahmen benötigten. Diese Episoden können mit Neuroglykopenie einhergehen, die einen Krampfanfall oder Koma auslösen können. Unter Umständen waren in diesem Zeitraum keine PG-Messungen möglich, aber eine neurologische Verbesserung, die auf die Wiederherstellung der normalen PG-Konzentration zurückzuführen ist, galt als ausreichender Beleg dafür, dass das Ereignis durch eine niedrige PG-Konzentration ausgelöst wurde.</p> <p>d: Alle Hypoglykämien inkl. dokumentierte symptomatische, asymptomatische, wahrscheinliche symptomatische Hypoglykämie, wenn der Plasmaglukosewert fehlt.</p> <p>e: Die Angabe (mg/dL) bezieht sich auf den Plasmaglukosespiegel.</p> <p>f: Alle Hypoglykämien mit Plasmaglukosewert <54 mg/dL inklusive Daten nach einer Rescue-Behandlung.</p> <p>dL: Deziliter; ITT: Intention-to-Treat; mg: Milligramm; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PG: Plasmaglukosewert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>							

Für den Anteil der Patienten mit Hypoglykämien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Dulaglutid-Armen und dem Placebo-Arm (siehe Tabelle 4-33). Die Häufigkeit aller Hypoglykämien war in den Dulaglutid-Armen numerisch geringfügig höher als im Placebo-Arm. Des Weiteren trat sowohl unter Placebo als auch unter Dulaglutid in beiden Dosierungen keine schwere Hypoglykämie auf. Außerdem lässt sich hinsichtlich aller Hypoglykämien (<70 mg/dL und <54 mg/dL) ein numerischer Vorteil zugunsten der Patienten, die zu Baseline kein Insulin erhielten gegenüber denen, die zur Baseline Insulin erhielten, feststellen (10).

Tabelle 4-34: Anzahl der Patienten mit einem HbA_{1c}-Zielwert <7,0% oder <6,5% ohne Hypoglykämien in der RCT AWARD-PEDS (ITT-Population, Efficacy Estimand)

	Dula- glutid 0,75 mg	Dula- glutid 1,5 mg	Dula- glutid gepoolt	Placebo ^a	p-Werte der paarweisen Vergleiche jeweils vs. Placebo ^b		
	N=51 n/N ^c (%)	N=52 n/N ^c (%)	N=103 n/N ^c (%)	N=51 n/N ^c (%)	Dula- glutid 0,75 mg	Dula- glutid 1,5 mg	Dula- glutid gepoolt
Zu Woche 26							
HbA _{1c} ≤6,5%	22/45 (48,9)	21/47 (44,7)	43/92 (46,7)	5/38 (13,2)	0,002	<0,001	<0,001
HbA _{1c} ≤6,5% ohne schwere, dokumentierte symptomatische oder wahrscheinliche Hypoglykämie ^c	19/45 (42,2)	18/47 (38,3)	37/92 (40,2)	5/38 (13,2)	0,010	0,003	0,002
HbA _{1c} <7,0%	27/45 (60,0)	25/47 (53,2)	52/92 (56,5)	7/38 (18,4)	<0,001	<0,001	<0,001
HbA _{1c} <7,0% ohne schwere, dokumentierte symptomatische oder wahrscheinliche Hypoglykämie ^c	23/45 (51,1)	21/47 (44,7)	44/92 (47,8)	7/38 (18,4)	0,002	0,001	<0,001
<p>a: Nach Woche 26 wechselten die Patienten im Placebo-Arm zu Dulaglutid 0,75 mg.</p> <p>b: Exakter Test von Fisher (für die gesamte Behandlungsdauer bis Woche 52 werden keine Tests dargestellt, da nach Woche 26 alle Patienten ausschließlich Dulaglutid erhielten).</p> <p>c: Bei einer wahrscheinlichen Hypoglykämie liegen keine Ergebnisse einer Blutzuckermessung vor.</p> <p>HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; mg: Milligramm; N^c: Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline und einem Wert zu Woche 26; N: Gesamtzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>							

Die Senkung des HbA_{1c} unter Dulaglutid ging nicht mit einer klinisch bedeutsam erhöhten Rate von Hypoglykämien einher, wie der Behandlungsarm-Vergleich von Patienten mit HbA_{1c} <7,0% ohne schwere, dokumentierte symptomatische oder wahrscheinliche Hypoglykämie zeigte. Auch zeigte sich in der ITT-Population für den Anteil der Patienten mit Hypoglykämien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Dulaglutid-Armen und dem Placebo-Arm (siehe Tabelle 4-33).

Unerwünschte Ereignisse*Gesamtraten*

Tabelle 4-35: Überblick über jegliche UE in der RCT AWARD-PEDS (ITT-Population)

Gesamtraten	Dula- glutid 0,75 mg N=51 n (%)	Dula- glutid 1,5 mg N=52 n (%)	Dula- glutid gepoolt N=103 n (%)	Placebo ^b N=51 n (%)	p-Werte der paarweisen Vergleiche jeweils vs. Placebo ^a		
					Dula- glutid 0,75 mg	Dula- glutid 1,5 mg	Dula- glutid gepoolt
Bis Woche 26							
UE	38 (74,5)	38 (73,1)	76 (73,8)	35 (68,6)	0,661	0,669	0,568
SUE	1 (2,0)	1 (1,9)	2 (1,9)	3 (5,9)	0,617	0,363	0,333
Studienabbrüche aufgrund von UE	0	1 (1,9)	1 (1,0)	1 (2,0)	>0,999	>0,999	>0,999
Therapieabbrüche aufgrund UE	1 (2,0)	2 (3,8)	3 (2,9)	1 (2,0)	>0,999	>0,999	>0,999
Todesfälle	0	0	0	0	-	-	-
Bis Woche 52							
UE	40 (78,4)	42 (80,8)	82 (79,6)	40 (78,4)	-	-	-
SUE	2 (3,9)	1 (1,9)	3 (2,9)	3 (5,9)	-	-	-
Studienabbrüche aufgrund von UE	0	1 (1,9)	1 (1,0)	1 (2,0)	-	-	-
Therapieabbrüche aufgrund UE	1 (2,0)	2 (3,8)	3 (2,9)	1 (2,0)	-	-	-
Todesfälle	0	0	0	0	-	-	-
a: Exakter Test von Fisher (für die gesamte Behandlungsdauer bis Woche 52 werden keine Tests dargestellt, da nach Woche 26 alle Patienten ausschließlich Dulaglutid erhielten.							
b: Nach Woche 26 wechselten die Patienten im Placebo-Arm zu Dulaglutid 0,75 mg.							
ITT: Intention-to-Treat; mg: Milligramm; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; (S)UE: (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.							

Bis Woche 26 sowie Woche 52 hatten ca. drei Viertel der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) jeglichen Schweregrads. Die Häufigkeit des Auftretens von jeglichen UE war zwischen den Dulaglutid-Armen (0,75 mg, 1,5 mg oder gepoolt) und dem Placebo-Arm ähnlich, es zeigten sich keine statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Unterschiede.

SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE traten jeweils nur in Einzelfällen auf.

Es gab keine Todesfälle.

UE nach SOC

Die in der Studie häufig auftretenden UE nach System Organ Class (SOC) (Inzidenz $\geq 20\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme) sind in Tabelle 4-36 dargestellt.

Tabelle 4-36: UE nach SOC (Inzidenz $\geq 20\%$ in jeglichem Behandlungsarm) in der RCT AWARD-PEDS (ITT-Population)

UE nach SOC	Dula-glutid 0,75 mg	Dula-glutid 1,5 mg	Dula-glutid gepoolt	Placebo ^b	p-Werte der paarweisen Vergleiche jeweils vs. Placebo ^a		
	N=51 n (%)	N=52 n (%)	N=103 n (%)	N=51 n (%)	Dula-glutid 0,75 mg	Dula-glutid 1,5 mg	Dula-glutid gepoolt
Bis Woche 26							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (41,2)	22 (42,3)	43 (41,7)	14 (27,5)	0,211	0,149	0,110
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (17,6)	12 (23,1)	21 (20,4)	10 (19,6)	>0,999	0,811	>0,999
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (29,4)	15 (28,8)	30 (29,1)	19 (37,3)	0,529	0,407	0,359
Erkrankungen des Nervensystems	11 (21,6)	11 (21,2)	22 (21,4)	5 (9,8)	0,172	0,173	0,114
Bis Woche 52							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (47,1)	27 (51,9)	51 (49,5)	22 (43,1)	-	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (25,5)	13 (25,0)	26 (25,2)	11 (21,6)	-	-	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (35,3)	20 (38,5)	38 (36,9)	27 (52,9)	-	-	-
Erkrankungen des Nervensystems	15 (29,4)	13 (25,0)	28 (27,2)	7 (13,7)	-	-	-
<p>a: Exakter Test von Fisher (für die gesamte Behandlungsdauer bis Woche 52 werden keine Tests dargestellt, da nach Woche 26 alle Patienten ausschließlich Dulaglutid erhielten).</p> <p>b: Nach Woche 26 wechselten die Patienten im Placebo-Arm zu Dulaglutid 0,75 mg.</p> <p>UE wurden durch den Prüfarzt nach MedDRA (Version 24.1) dokumentiert.</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mg: Milligramm; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p>							

Für die UE nach SOC zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Dulaglutid-Armen und dem Placebo-Arm. Hinsichtlich der Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen des Nervensystems zeigte sich jeweils ein numerischer Nachteil zuungunsten von Dulaglutid.

Tabelle 4-37: Therapieabbrüche aufgrund UE nach SOC in der RCT AWARD-PEDS (ITT-Population)

	Dula- glutid 0,75 mg N=51 n (%)	Dula- glutid 1,5 mg N=52 n/N (%)	Dula- glutid gepoolt N=103 n/N (%)	Placebo ^b N=51 n/N (%)	p-Werte der paarweisen Vergleiche jeweils vs. Placebo ^a		
					Dula- glutid 0,75 mg	Dula- glutid 1,5 mg	Dula- glutid gepoolt
Bis Woche 26^c							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	1 (1,9)	1 (1,0)	0	-	>0,999	>0,999
Erkrankung der Leber und Gallenblase	1 (2,0)	0	1 (1,0)	0	>0,999	-	>0,999
Untersuchungen	0	1 (1,9)	1 (1,0)	0	-	>0,999	>0,999
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	0	0	1 (2,0)	>0,999	0,495	0,331
a: Mittels exakten Test von Fisher.							
b: Nach Woche 26 wechselten die Patienten im Placebo-Arm zu Dulaglutid 0,75 mg.							
c: Während der gesamten Studie (52 Wochen) traten keine weiteren Therapieabbrüche auf.							
UE wurden durch den Prüfarzt nach MedDRA (Version 24.1) dokumentiert.							
ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;							
N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term;							
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse.							

Therapieabbrüche aufgrund von UE traten während der 26-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase nur in Einzelfällen auf (jeweils 1 Patient im Placebo-Arm und Dulaglutid 0,75 mg-Arm sowie zwei Patienten im 1,5 mg Dulaglutid-Arm; jeweils nach Preferred Terms nach MedDRA (PT): Erbrechen, nichtalkoholische Fettlebererkrankung, Alaninaminotransferase erhöht und respiratorische Insuffizienz). Während der gesamten Studie (52 Wochen) traten keine weiteren Therapieabbrüche als die oben genannten auf (10).

UE von speziellem Interesse

Die Auswahl der UE von besonderem Interesse basiert auf den in der Studie prä-definierten Standardised MedDRA Queries (SMQ), Lilly Search Criteria (LSC), PT sowie SOC.

Gastrointestinale Ereignisse nach SOC wurden während der Studie am häufigsten berichtet (57 Patienten bis Woche 26: Dulaglutid 0,75 mg: 41,2%, Dulaglutid 1,5 mg; 42,3% und Placebo: 27,5%). Die meisten Fälle von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö (jeweils nach PT) waren leichter Ausprägung. Sie waren vorübergehend und traten zumeist nur in den ersten beiden Behandlungswochen auf.

Allergische Reaktion bzw. Überempfindlichkeit (SMQ) wurden bei insgesamt sieben (4,5%) Patienten bis Woche 26 berichtet. Es zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede

zwischen den Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75 mg: 5,9%, Dulaglutid 1,5 mg: 3,8% und Placebo: 3,9%). Das häufigste UE war ein Ausschlag (bei insgesamt vier Patienten).

Bis Woche 26 berichteten 14 Patienten (9,1%) Reaktionen an der Injektionsstelle (LSC), wobei es keinen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gab (Dulaglutid 0,75 mg: 9,8%, Dulaglutid 1,5 mg: 7,7% und Placebo: 9,8%). Das häufigste UE war der Schmerz an der Injektionsstelle (bei insgesamt vier Patienten).

Es wurde kein Fall von supraventrikulären Arrhythmien (SMQ) während der Studie berichtet. Drei Patienten unter Dulaglutid hatten eine Arrhythmie nach Untersuchungen, Anzeichen und Symptomen.

Zudem wurde kein Fall von Pankreatitis (SMQ und LSC), C-Zell-Hyperplasie und C-Zell Neoplasien (LSC), Nierenversagen (SMQ) oder Malignität (SMQ) während der Studie berichtet (10).

Diskussion der RCT AWARD-PEDS zum medizinischen Nutzen

In der Studie AWARD-PEDS zeigte sich der Mehrwert von Dulaglutid für Kinder und Jugendliche von 10 bis <18 Jahren in der überlegenen, anhaltenden und klinisch bedeutsamen Senkung des HbA_{1c}-Werts im Vergleich zu Placebo bzw. zur Hintergrundtherapie (Metformin und/oder Basalinsulin). In der Studie AWARD-PEDS wurde unter der Prüfmedikation die bislang größte Senkung des HbA_{1c}-Werts im Vergleich zu anderen Studien mit Kindern und Jugendlichen von 10 bis <18 Jahren mit T2DM und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RA beobachtet (12-14). Unter Dulaglutid wies zudem ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten einen HbA_{1c}-Zielwert von <7,0% und eine stärkere Reduktion des FBG als unter Placebo auf. Die Senkung des HbA_{1c}-Werts unter Dulaglutid ging nicht mit einer klinisch bedeutsam erhöhten Rate von Hypoglykämien einher. Die Verbesserung der glykämischen Kontrolle hielt bis zu Woche 52 an (11).

Eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts wird im Zusammenhang mit einer potenziellen Verringerung des Risikos für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen als äußerst wichtig erachtet (2, 15, 16). Dies spielt besonders für junge Patienten eine entscheidende Rolle, da bei ihnen bereits bei Diagnosestellung kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Dyslipidämie vorhanden sein können (16-18). Eine an die TODAY-Studie angeschlossene Beobachtungsstudie mit 500 Teilnehmern zeigt, wie schnell sich die kardiovaskulären Risikofaktoren im Verlauf der T2DM-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen entwickeln können. Die eingeschlossenen Patienten waren zum Auswertungszeitpunkt im Mittel 26 Jahre alt, hatten einen BMI von durchschnittlich 35 kg/m² und eine seit 13 Jahren diagnostizierte T2DM-Erkrankung. Zum Auswertungszeitpunkt litten über zwei Drittel der Patienten an Bluthochdruck, und über die Hälfte der Patienten wies eine Dyslipidämie auf. Auch die kumulative Inzidenz jeglicher mikrovaskulärer Komplikationen betrug 50% nach neun Jahren und 80% nach 15 Jahren (19). In der pädiatrischen Situation ist des Weiteren zu beachten, dass sich eine dauerhaft erhöhte Blutglukosekonzentration negativ auf die Entwicklung der kognitiven und intellektuellen Fähigkeiten der Patienten auswirken kann. Die Reduktion des

HbA_{1c}-Werts trägt somit dazu bei, eine normale kognitive Entwicklung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM zu gewährleisten (16, 20, 21).

Es trat im gesamten Studienverlauf keine schwere Hypoglykämie auf. Hypoglykämien sind auf Grund der schweren Folgeerkrankungen und negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten mit T2DM unbedingt zu vermeiden.

Die Anwendung von Rescue-Therapien – z. B. Insulin – war unter Dulaglutid seltener als unter Placebo. Dies kann sich als potenziell wichtiger Vorteil erweisen, denn die Gabe von Insulin kann das Auftreten von Hypoglykämien begünstigen, zu einer unerwünschten Gewichtszunahme führen und somit den Krankheitsprogress noch weiter beschleunigen.

Das in der Studie AWARD-PEDS beobachtete Sicherheitsprofil für Kinder und Jugendliche entspricht weitgehend dem von Erwachsenen. Zu den häufig berichteten UE gehörten Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, welche leichter bis moderater Ausprägung waren und vor allem während der ersten beiden Behandlungswochen auftraten. Nur in Einzelfällen brachen Patienten die Behandlung aufgrund eines UE ab. Auch schwerwiegende UE wurden nur in Einzelfällen beobachtet.

Dulaglutid bietet auch hinsichtlich seiner einfachen Anwendbarkeit Vorteile: Dulaglutid wird als gebrauchsfertige wöchentliche Injektion verabreicht, und muss weder vorbereitet, noch muss die Dosis eingestellt werden. Des Weiteren sind in der Monotherapie oder in der Kombinationstherapie mit Metformin keine Blutzuckerselbstkontrollen erforderlich. Somit lässt sich die Anwendung flexibel in den Alltag integrieren. In dieser schwer zu behandelnden pädiatrischen Patientengruppe dürften die beschriebenen Vorteile noch stärker zum Tragen kommen.

Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie AWARD-PEDS auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Studie fand größtenteils in Nordamerika statt, wobei die Therapieempfehlungen für Deutschland und Nordamerika weitestgehend vergleichbar sind (2, 16, 22). Zudem entsprechen die Einschlusskriterien der AWARD-PEDS den diagnostischen Kriterien für eine Therapieempfehlung gemäß der S3-Leitlinie (Diagnose gemäß IDF-ISPAD-Kriterien: HbA_{1c} zum Screening $\geq 6,5\%$ und $\leq 11\%$) (16) und auch hinsichtlich Geschlecht und Alter sind die Patientencharakteristika der Studien- und Zielpopulation vergleichbar: so ist die Prävalenz des T2DM in Deutschland bei Mädchen 50% bis 70% höher als bei Jungen (23), je nach Abstammung variiert das Verhältnis (24, 25). Bei Jugendlichen tritt der T2DM häufig in der zweiten Lebensdekade auf, das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 13,5 Jahre (24-26).

Zusammenfassend stellt die Einführung von Dulaglutid für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM einen deutlichen therapeutischen Fortschritt sowie eine Bereicherung der Therapielandschaft dar. Mit Dulaglutid wird eine anhaltende glykämische Kontrolle unter Einsparung von Rescue-Medikationen und ohne Inkaufnahme von Hypoglykämien erreicht, bei einer insgesamt guten Verträglichkeit und einfachen Anwendung des Produkts.

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 4-38: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche von 10 bis <18 Jahren mit unzureichend kontrolliertem T2DM unterstützend zu Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 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 (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-383. 2022.
2. Holder M, Kapellen T, Ziegler R, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Diabetologie und Stoffwechsel. 2022;17(S 02):S145-S58.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes. Teilpublikation der Langfassung 2. Auflage, Version 1. 2021.
4. Fachgesellschaft für Ernährungstherapie und Prävention (FETeV). Insulin und Blutzuckerspiegel. 2022 [cited 2022 10.10.2022]; Verfügbar unter: <https://fet-ev.eu/insulin-blutzuckerspiegel/>.
5. Veyder-Malberg C, Furthner D, Dalus C, Maruszczak K, Schneider A-M, Weghuber D. GLP-1-Analoga in der Therapie des Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2021;169(3):253-7.
6. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity® (Stand: März). 2023.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2010.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009

- zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Mai 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 16.08.2022 B4 in Kraft getreten am 17. August 2022.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). 2013.
 10. Eli Lilly and Company. Clinical Study Report - AWARD-PEDS: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-PEDiatric Study. 2022.
 11. Arslanian SA, Hannon T, Zeitler P, Chao LC, Boucher-Berry C, Barrientos-Pérez M, et al. Once-Weekly Dulaglutide for the Treatment of Youths with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2022.
 12. Tamborlane WV, Bishai R, Geller D, Shehadeh N, Al-Abdulrazzaq D, Vazquez EM, et al. Once-Weekly Exenatide in Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2022;dc212275.
 13. Tamborlane WV, Laffel LM, Shehadeh N, Isganaitis E, Van Name M, Ratnayake J, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in children and young adults with type 2 diabetes: a prospective, multicentre, randomised, parallel group, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(5):341-50.
 14. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):637-46.
 15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en.pdf. [Zugriff am: 23.09.2021]
 16. Holterhus PM, Beyer P, Bürger-Büsing J, Danne T, Etspüler J, Heidtmann B, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter- S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015. 2015.
 17. Rao G, Jensen ET. Type 2 Diabetes in Youth. *Glob Pediatr Health*. 2020;7:1-9.
 18. TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1735-41.
 19. TODAY Study Group. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(5):416-26.
 20. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:105-14.
 21. Ryan CM, van Duinkerken E, Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am Psychol*. 2016;71(7):563-76.
 22. American Diabetes Association (ADA). 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S180-s99.
 23. Rosenbauer J, Neu A, Rothe U, Seufert J, Holl RW. Diabetestypen sind nicht auf Altersgruppen beschränkt: Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen und Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. *Journal of Health Monitoring*. 2019;4(2):31--53.

24. Schober E, Holl RW, Grabert M, Thon A, Rami B, Kapellen T, et al. Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria. *European Journal of Pediatrics*. 2005;164(11):705-7.
25. Neu A, Feldhahn L, Eehalt S, Hub R, Ranke MB. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents is still a rare disease in Germany: a population-based assessment of the prevalence of type 2 diabetes and MODY in patients aged 0-20 years. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(7):468-73.
26. Fu JF, Liang L, Gong CX, Xiong F, Luo FH, Liu GL, et al. Status and trends of diabetes in Chinese children: analysis of data from 14 medical centers. *World J Pediatr*. 2013;9(2):127-34.

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 ²¹] – 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

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to January 13, 2023 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.01.2023	
Zeitsegment	1946 to January 13, 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Dulaglutid*.mp.	648
2	Trulicity.mp.	23
3	(LY 2189265 or LY2189265 or LY-2189265).mp.	17
4	1 or 2 or 3	648
5	exp non insulin dependent diabetes mellitus/ or exp diabetes mellitus/ or diabet*.mp.	820.798
6	NIDDM*.mp.	7.011
7	5 or 6	820.924
8	4 and 7	605
9	(randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.	1.105.038
10	(juvenil* or child* or paediatr* or pediater* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescenc* or underag* or youth).mp. or exp child/ or exp pediatrics/ or exp adolescent/ or exp young adults/ or (young\$2 adj4 adult\$1).mp.	5.095.310
11	8 and 9 and 10	12

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2023 January 13 [emczd];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.01.2023	
Zeitsegment	1947 to 2023 January 13	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Dulaglutide/ or Dulaglutid*.mp.	2.467
2	Trulicity.mp.	179
3	(LY 2189265 or LY2189265 or LY-2189265).mp.	95
4	1 or 2 or 3	2.498
5	exp non insulin dependent diabetes mellitus/ or exp diabetes mellitus/ or diabet*.mp.	1.439.487
6	NIDDM*.mp.	8.365

7	5 or 6	1.439.648
8	4 and 7	2.303
9	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2.177.116
10	(juvenil* or child* or paediatr* or pediater* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescenc* or underag* or youth*).mp. or exp child/ or exp pediatrics/ or exp adolescent/ or exp young adults/ or (young\$2 adj4 adult\$1).mp.	5.678.744
11	8 and 9 and 10	16

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2022 [cctz];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.01.2023	
Zeitsegment	December 2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	dulaglutide.mp.	484
2	Trulicity.mp.	22
3	(LY 2189265 or LY2189265 or LY-2189265).mp.	62
4	1 or 2 or 3	495
5	exp non insulin dependent diabetes mellitus/ or exp diabetes mellitus/ or diabet*.mp.	109.862
6	NIDDM*.mp.	1.126
7	5 or 6	109.974
8	4 and 7	471
9	(juvenil* or child* or paediatr* or pediater* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescenc* or underag* or youth).mp. or exp child/ or exp pediatrics/ or exp adolescent/ or exp young adults/ or (young\$2 adj4 adult\$1).mp.	373.198
10	8 and 9	24

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](http://www.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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.01.2023
Suchstrategie	DULAGLUTIDE or Trulicity or LY2189265 or LY-2189265 or "LY 2189265"
Treffer	104

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	18.01.2023
Suchstrategie	DULAGLUTIDE or Trulicity or LY2189265 or LY-2189265 or "LY 2189265"
Treffer	246 Einträge für 152 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.01.2023
Suchstrategie	DULAGLUTIDE OR Trulicity OR LY2189265 OR LY-2189265 OR "LY 2189265"
Treffer	25

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
1	Pirro V, Roth KD, Lin Y, Willency JA, Milligan PL, Wilson JM, Ruotolo G, Haupt A, Newgard CB, Duffin KL, (et al.), 2022, Effects of Tirzepatide, a Dual GIP and GLP-1 RA, on Lipid and Metabolite Profiles in Subjects With Type 2 Diabetes., Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. , 107(2):363-378.	A1 Patientenpopulation
2	Thomas MK, Nikooienejad A, Bray R, Cui X, Wilson J, Duffin K, Milicevic Z, Haupt A, Robins DA, (et al.), 2021, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Beta-cell Function and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes., Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. , 106(2):388-396.	A1 Patientenpopulation

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00630825	A Study of Dose Titration of LY2189265 in Overweight Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630825	A1 Patientenpopulation
(2)	NCT00734474	A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734474	A1 Patientenpopulation
(3)	NCT00791479	Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00791479	A1 Patientenpopulation
(4)	NCT01001104	A Study of LY2189265 in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001104	A1 Patientenpopulation
(5)	NCT01064687	A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064687	A1 Patientenpopulation
(6)	NCT01075282	A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075282	A1 Patientenpopulation
(7)	NCT01126580	A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126580	A1 Patientenpopulation
(8)	NCT01149421	A Study of the Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149421	A1 Patientenpopulation
(9)	NCT01191268	A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-4). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01191268	A1 Patientenpopulation
(10)	NCT01215968	A Study to Evaluate the Effect of LY2189265 on the Speed at Which Food and Drink Leaves the Stomach in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215968	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215968	
(11)	NCT01250834	LY2189265 and Atorvastatin Interaction Study. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250834	A1 Patientenpopulation
(12)	NCT01253304	A Single Dose Study of LY2189265 in Subjects With Varying Degrees of Hepatic (Liver) Impairment. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253304	A1 Patientenpopulation
(13)	NCT01300260	Effect of LY2189265 on Insulin Secretion in Response to Intravenous Glucose. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300260	A1 Patientenpopulation
(14)	NCT01301092	A Study to Compare the Concentrations of LY2189265 After Different Methods of Administration to Healthy Volunteers.. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01301092	A1 Patientenpopulation
(15)	NCT01324388	A Study of the Effect of LY2189265 on Two Blood Pressure Drugs. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324388	A1 Patientenpopulation
(16)	NCT01394952	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01394952	A1 Patientenpopulation
(17)	NCT01408888	A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408888	A1 Patientenpopulation
(18)	NCT01432938	A Study of the Effect of Dulaglutide on the Action of Warfarin in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432938	A1 Patientenpopulation
(19)	NCT01436201	A Study of the Effect of Dulaglutide on How Body Handles Digoxin in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436201	A1 Patientenpopulation
(20)	NCT01458210	A Study of the Effect of Dulaglutide on How the Body Handles Oral Contraceptive in Healthy Female Participants. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458210	A1 Patientenpopulation
(21)	NCT01468181	A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468181	A1 Patientenpopulation
(22)	NCT01511393	An Active Surveillance Program for Cases of Medullary Thyroid Carcinoma (MTC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511393	A1 Patientenpopulation
(23)	NCT01524770	A Study to Compare the Effect of Giving Dulaglutide Using an Auto-injector Versus a Manual Syringe. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524770	A1 Patientenpopulation
(24)	NCT01558271	A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum:	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558271	
(25)	NCT01584232	A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584232	A1 Patientenpopulation
(26)	NCT01621178	A Study Comparing Dulaglutide With Insulin Glargine on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes (T2D) and Moderate or Severe Chronic Kidney Disease (CKD). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621178	A1 Patientenpopulation
(27)	NCT01624259	A Study Comparing the Effect of Dulaglutide With Liraglutide in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624259	A1 Patientenpopulation
(28)	NCT01644500	A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644500	A1 Patientenpopulation
(29)	NCT01648582	A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648582	A1 Patientenpopulation
(30)	NCT01667900	A Study of Dulaglutide in Chinese Participants. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01667900	A1 Patientenpopulation
(31)	NCT01769378	Study of How Dulaglutide Compares to Placebo in Participants With Type 2 Diabetes Who Are Also on Sulfonylurea Therapy (AWARD-8). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769378	A1 Patientenpopulation
(32)	NCT02152371	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type II Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152371	A1 Patientenpopulation
(33)	NCT02597049	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597049	A1 Patientenpopulation
(34)	NCT02648204	Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Dulaglutide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes.. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648204	A1 Patientenpopulation
(35)	NCT02750410	A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750410	A1 Patientenpopulation
(36)	NCT02759107	A Study of LY3298176 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes (T2DM). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759107	A1 Patientenpopulation
(37)	NCT02770885	Effects of GLP-1 Analogues on Fluid Intake in Patients With Primary Polydipsia (The GOLD-Study). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770885	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(38)	NCT02787551	Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination (FRC) Versus GLP-1 Receptor Agonist in Patients With Type 2 Diabetes, With a FRC Extension Period. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787551	A1 Patientenpopulation
(39)	NCT02846233	Stepping-down Approach in Patients With Chronic Poorly-controlled Diabetes on Advanced Insulin Therapy?. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846233	A1 Patientenpopulation
(40)	NCT02963766	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963766	A3 Vergleichstherapie
(41)	NCT02973100	A Study of Investigational Dulaglutide Doses in Participants With Type 2 Diabetes on Metformin Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973100	A1 Patientenpopulation
(42)	NCT03015220	Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide Both in Combination With One OAD (Oral Antidiabetic Drug) in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015220	A1 Patientenpopulation
(43)	NCT03131687	A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131687	A1 Patientenpopulation
(44)	NCT03141632	Effects of Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1) Analogues on Fluid Intake. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141632	A1 Patientenpopulation
(45)	NCT03204396	Smoking Cessation Facilitated by Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Analogues. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204396	A1 Patientenpopulation
(46)	NCT03315780	A Study of the Glucodynamic Effects of Dulaglutide (LY2189265) in Japanese Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315780	A1 Patientenpopulation
(47)	NCT03363906	A Study of Dulaglutide in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363906	A1 Patientenpopulation
(48)	NCT03444142	Effect of Exenatide LAR or Dulaglutide on the Variability of 24-hour Heart Rate and Blood Pressure in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444142	A1 Patientenpopulation
(49)	NCT03492580	A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580	A5 Studientyp
(50)	NCT03495102	A Study of the Efficacy and Safety of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03495102	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(51)	NCT03498001	Effects of GLP-1 Agonists on CARDiac Steatosis Evaluated by Magnetic Resonance Imaging. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498001	A1 Patientenpopulation
(52)	NCT03590626	Effect of Dulaglutide on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590626	A1 Patientenpopulation
(53)	NCT03648554	Researching an Effect of GLP-1 Agonist on Liver Steatosis (REALIST). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03648554	A1 Patientenpopulation
(54)	NCT03668470	Dulaglutide and Insulin Microsecretion in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03668470	A1 Patientenpopulation
(55)	NCT03684642	Efficacy and Safety of Efglenatide Versus Dulaglutide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684642	A1 Patientenpopulation
(56)	NCT03724981	A Study Comparing the Dulaglutide Pen and the Semaglutide Pen. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724981	A1 Patientenpopulation
(57)	NCT03743025	Metabolic Phenotyping During Stress Hyperglycemia in Cardiac Surgery Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03743025	A1 Patientenpopulation
(58)	NCT03824002	Dulaglutide in Diabetic Patients, Relationship Between Arterial Stiffness, Endothelial Function, Clinical and Laboratory Variables. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824002	A1 Patientenpopulation
(59)	NCT03861052	A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared to Dulaglutide in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861052	A1 Patientenpopulation
(60)	NCT03959865	GLP-1 REceptor Agonists and Real World Evidence. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959865	A1 Patientenpopulation
(61)	NCT03962010	A Phase 2, 12-Week, Double-Blind, Efficacy and Safety of GX-G6 in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03962010	A1 Patientenpopulation
(62)	NCT04135287	Relationship Between Improvement in Insulin Secretion and Decrease in HbA1c in GLP-1 RA Therapy in T2DM Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04135287	A1 Patientenpopulation
(63)	NCT04143802	A Study of LY3437943 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143802	A1 Patientenpopulation
(64)	NCT04184947	Cardiovascular Outcomes SGLT-2 Inhibitors Versus GLP-1 Receptor Agonists. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184947	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(65)	NCT04189848	Comparison of Injection Site Pain Experience for Semaglutide and Dulaglutide sc. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189848	A1 Patientenpopulation
(66)	NCT04200625	Semaglutide vs Dulaglutide on Epicardial Adipose Tissue. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04200625	A1 Patientenpopulation
(67)	NCT04255433	A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared With Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04255433	A1 Patientenpopulation
(68)	NCT04374578	Effect of Dulaglutide on Glycemic Variability in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04374578	A1 Patientenpopulation
(69)	NCT04387201	GLP-1 Therapy: The Role of IL-6 Signaling and Adipose Tissue Remodeling in Metabolic Response. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04387201	A1 Patientenpopulation
(70)	NCT04466904	Multiple-dose Tolerability and Pharmacokinetic of IBI362 in Chinese Patients With T2DM. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04466904	A1 Patientenpopulation
(71)	NCT04515576	A Study of LY3493269 in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515576	A1 Patientenpopulation
(72)	NCT04591626	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Chinese Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04591626	A1 Patientenpopulation
(73)	NCT04641312	A Study of LY3457263 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04641312	A1 Patientenpopulation
(74)	NCT04687514	Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Analogs on Sexuality. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04687514	A1 Patientenpopulation
(75)	NCT04731272	GLP-1 Agonist Therapy in Cystic Fibrosis-Related Glucose Intolerance. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04731272	A1 Patientenpopulation
(76)	NCT04809220	A Study of Two Doses of Dulaglutide (LY2189265) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04809220	A1 Patientenpopulation
(77)	NCT04829903	Dulaglutide Versus Liraglutide in Obese Type 2 Diabetic Adolescents Using Metformin. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04829903	A3 Vergleichstherapie
(78)	NCT04862234	Perioperative Stress Hyperglycemia in General and Vascular Surgery Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04862234	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(79)	NCT04867785	A Study of LY3437943 in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04867785	A1 Patientenpopulation
(80)	NCT04876027	GLP-1 RAs in Patients With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04876027	A1 Patientenpopulation
(81)	NCT04893148	Efficacy and Safety of iGlarLixi Versus Insulin Glargine Plus Dulaglutide in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04893148	A1 Patientenpopulation
(82)	NCT04965506	A Study of IBI362 in Chinese Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04965506	A1 Patientenpopulation
(83)	NCT05005741	The Effects of Glucose Control and Weight Loss Between Beinaglutide and Dulaglutide in Type 2 Diabetes With Overweight or Obesity.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05005741	A1 Patientenpopulation
(84)	NCT05048719	A Study of LY3502970 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05048719	A1 Patientenpopulation
(85)	NCT05136287	SEMAGLUTIDE VERSUS GLP-1 RECEPTOR AGONISTS. EFFECTIVENESS , SAFETY AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS 2. OBSERVATIONAL, PROSPECTIVE AND MULTICENTER STUDY. SEVERAL STUDY.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05136287	A1 Patientenpopulation
(86)	NCT05140694	Effect of Empagliflozin and Dulaglutide on MAFLD in Patients With T2D. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05140694	A1 Patientenpopulation
(87)	NCT05161429	BESTMED: Observational Evaluation of Second Line Therapy Medications in Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05161429	A1 Patientenpopulation
(88)	NCT05196958	Interest of GLP1 Analogues in Overweight Type 2 Diabetic Patients With Chronic Inflammatory Bowel Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05196958	A1 Patientenpopulation
(89)	NCT05218915	Basal Plus GLP1-ra on Glycemic Variability in CKD. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05218915	A1 Patientenpopulation
(90)	NCT05220917	Comparative Effectiveness and Safety of Four Second Line Pharmacological Strategies in Type 2 Diabetes Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05220917	A1 Patientenpopulation
(91)	NCT05254418	Effects of GLP1-RA on Ectopic Fat Deposition in Chronic Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05254418	A1 Patientenpopulation
(92)	NCT05305794	Effect of Weekly GLP1 Agonist Treatment in "Double Diabetes". ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05305794	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(93)	NCT05348122	A Study of TG103 Injection in Type 2 Diabetes Subjects. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05348122	A1 Patientenpopulation
(94)	NCT05377333	A Study of LY3457263 Alone and in Combination With Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05377333	A1 Patientenpopulation
(95)	NCT05390892	PREvention of Cardiovascular and Diabetic kidney Disease in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05390892	A1 Patientenpopulation
(96)	NCT05407961	A Study of LY3532226 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05407961	A1 Patientenpopulation
(97)	NCT05459285	A Pharmacokinetic Study Comparing the 14028 Injection and TRULICITY® in Healthy Chinese Subjects. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05459285	A1 Patientenpopulation
(98)	NCT05478707	Therapeutic Strategies for Microvascular Dysfunction in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05478707	A1 Patientenpopulation
(99)	NCT05492305	Glucagon-like Peptide 1 (GLP1) Receptor Agonists and Mental Health. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05492305	A1 Patientenpopulation
(100)	NCT05516966	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Subcutaneous Injections of HRS9531 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05516966	A1 Patientenpopulation
(101)	NCT05564039	A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Adult Participants With Type 2 Diabetes Switching From Dulaglutide (SURPASS-SWITCH). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05564039	A1 Patientenpopulation
(102)	NCT05606913	A Study of IBI362 in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05606913	A1 Patientenpopulation
(103)	NCT05659537	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus in India. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05659537	A1 Patientenpopulation
(104)	NCT05680129	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy of XW003 Compared With Dulaglutide in Participants With T2DM. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05680129	A1 Patientenpopulation
EU-CTR			
(105)	2016-000361-22	A Randomized, Double-Blind Study with an Open-Label Extension Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Placebo in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. EU Clinical Trials Register. 2017. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000361-22	A3 Vergleichstherapie
(106)	2017-003490-33	A Randomized, Double-Blind, Parallel Arm Study of the Efficacy and Safety of Investigational Dulaglutide Doses When Added to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. EU Clinical	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003490-33	
(107)	2016-002494-34	A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, 18-Week Trial of Investigational Dulaglutide Doses versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin Monotherapy. EU Clinical Trials Register. 2016. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002494-34	A1 Patientenpopulation
(108)	2015-002095-24	Protocol H9X-MC-GBGE(b) A Randomized, Parallel-Arm, Double-Blind Study of Efficacy and Safety of Dulaglutide When Added to SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-10: As [...]). EU Clinical Trials Register. 2015. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002095-24	A1 Patientenpopulation
(109)	2010-023799-21	The Effect of Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes: Researching Cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND). EU Clinical Trials Register. 2011. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023799-21	A1 Patientenpopulation
(110)	2017-002956-10	A 56-week, Multicenter, Open-label, Active-controlled, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Efpeglenatide Once Weekly Compared to Dulaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 [...]. EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002956-10	A1 Patientenpopulation
(111)	2019-003844-57	A TRIAL TO COMPARE THE INJECTION SITE PAIN EXPERIENCE OF SEMAGLUTIDE 0.25 MG AND DULAGLUTIDE 0.75 MG ADMINISTERED SC. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003844-57	A1 Patientenpopulation
(112)	2010-019581-82	The Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate, as Assessed by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. EU Clinical Trials Register. 2010. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019581-82	A1 Patientenpopulation
(113)	2011-003810-18	A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Once-Daily Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes (AWARD-6: Assessment of Weekly AdministRati [...]). EU Clinical Trials Register. 2012. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003810-18	A1 Patientenpopulation
(114)	2012-000829-44	A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate or Severe Chroni [...]. EU Clinical Trials Register. 2012. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000829-44	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(115)	2012-002911-24	Protocol H9X-MC-GBDG A Randomized, Parallel-Arm, Double-Blinded Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Sulfonylurea Therapy [...]. EU Clinical Trials Register. 2012. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002911-24	A1 Patientenpopulation
(116)	2014-005375-91	Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. EU Clinical Trials Register. 2015. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005375-91	A1 Patientenpopulation
(117)	2012-004229-25	A Randomized, Double-Blind Trial Comparing the Effect of Dulaglutide 1.5 mg with Placebo on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes on Basal Insulin Glargine (AWARD-9: Assessment of We [...]). EU Clinical Trials Register. 2014. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004229-25	A1 Patientenpopulation
(118)	2021-002806-29	A Phase 2 Study of Once-Daily LY3502970 Compared with Placebo and Once-Weekly Dulaglutide in Participants with Type 2 Diabetes Mellitus. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002806-29	A1 Patientenpopulation
(119)	2018-000393-29	Dulaglutide And Insulin MicrosecretiON in type I Diabetes - DIAMOND. EU Clinical Trials Register. 2018. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000393-29	A1 Patientenpopulation
(120)	2014-004850-32	A 26-Week Randomized, Open-label, Active Controlled, Parallel-group, Study Assessing the Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination in Adults with Type 2 Diabe [...]. EU Clinical Trials Register. 2016. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004850-32	A1 Patientenpopulation
(121)	2016-004179-33	A Phase 2 Study of Once-Weekly LY3298176 Compared with Placebo and Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. EU Clinical Trials Register. 2017. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004179-33	A1 Patientenpopulation
(122)	2009-014841-10	The Impact of LY2189265 versus Metformin on Glycemic Control in Early Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3: Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes-3). EU Clinical Trials Register. 2010. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014841-10	A1 Patientenpopulation
(123)	2009-014803-30	Estudio abierto, aleatorizado, con dos ramas paralelas, comparativo de no inferioridad de los efectos de dos dosis de LY2189265 versus insulina glargina sobre el control glucémico en pacientes con [...]. EU Clinical Trials Register. 2009. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014803-30	
(124)	2010-019223-55	Comparación del efecto de LY2189265 frente a insulina glargina, administrados en combinación con insulina lispro, para el tratamiento hasta alcanzar el objetivo, en pacientes con diabetes mellitus [...]. EU Clinical Trials Register. 2010. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019223-55	A1 Patientenpopulation
(125)	2008-005128-10	Assessment of Dose-Dependent Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Treated only with Lifestyle Interventions. EU Clinical Trials Register. 2008. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005128-10	A1 Patientenpopulation
(126)	2007-007198-21	A Phase 2/3, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Once-Weekly, Subcutaneous LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. EU Clinical Trials Register. 2008. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007198-21	A1 Patientenpopulation
(127)	2019-002735-28	The Effect of Tirzepatide versus Dulaglutide on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-CVOT). EU Clinical Trials Register. 2020. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002735-28	A1 Patientenpopulation
(128)	2019-003001-94	Use of GLP-1 analogs in the treatment of multiple sclerosis. EU Clinical Trials Register. 2019. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003001-94	A1 Patientenpopulation
(129)	2020-001174-30	AN EXPLORATORY, PROSPECTIVE, MULTI-CENTER, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, INTERVENTIONAL, PHASE IIB STUDY TO INVESTIGATE AQUEOUS HUMOR AND MULTIMODAL IMAGING BIOMARKERS IN TREATMENT-NAÏVE PATIENTS WITH DI [...]. EU Clinical Trials Register. 2021. [Zugriffsdatum: 16.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001174-30	A1 Patientenpopulation
ICTRP			
(130)	ACTRN12622000152729	Feasibility of dulaglutide during low-energy diet in type 2 diabetes. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622000152729	A1 Patientenpopulation
(131)	ChiCTR2100053801	Effects of interaction between gut microbiota and gut brain axis regulated by nutrition on metabolism and reproductive endocrine disorders in polycystic ovary syndrome. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053801	A1 Patientenpopulation
(132)	CTRI/2010/091/000300	A Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000300	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(133)	CTRI/2016/05/006917	Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006917	A1 Patientenpopulation
(134)	CTRI/2017/08/009266	Comparison of Dulaglutide with Placebo in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009266	A3 Vergleichstherapie
(135)	CTRI/2018/07/015003	Study on Type 2 Diabetes Mellitus patients in India being started on Dulaglutide. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/015003	A1 Patientenpopulation
(136)	CTRI/2020/04/024938	Patients with major Adverse Events With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024938	A1 Patientenpopulation
(137)	CTRI/2022/12/048337	Study to evaluate safety of dulaglutide in patients with Type 2 diabetes. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/12/048337	A5 Studientyp
(138)	EUCTR2007-007198-21-DE	A Phase 2/3, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Once-Weekly, Subcutaneous LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin - GBCF. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007198-21-DE	A1 Patientenpopulation
(139)	EUCTR2008-005128-10-DK	Assessment of Dose-Dependent Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Treated only with Lifestyle Interventions - GBCK. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005128-10-DK	A1 Patientenpopulation
(140)	EUCTR2008-005128-10-ES	Evaluación de los efectos dependientes de dosis de LY2189265 sobre el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 tratados únicamente con modificaciones del estilo de vida. Assessment of Dose-Dependent Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Treated only with Lifestyle Interventions - GBCK. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005128-10-ES	A1 Patientenpopulation
(141)	EUCTR2009-014803-30-ES	Estudio abierto, aleatorizado, con dos ramas paralelas, comparativo de no inferioridad de los efectos de dos dosis de LY2189265 versus insulina glargina sobre el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 con dosis estables de metformina y glicemipirida (AWARD-2: Evaluación de la administración semanal de LY2189265 en diabetes 2) - GBDB. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014803-30-ES	
(142)	EUCTR2009-014841-10-DE	The Impact of LY2189265 versus Metformin on Glycemic Control in Early Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-3) - GBDC. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014841-10-DE	A1 Patientenpopulation
(143)	EUCTR2010-019223-55-ES	Comparación del efecto de LY2189265 frente a insulina glargina, administrados en combinación con insulina lispro, para el tratamiento hasta alcanzar el objetivo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 - GBDD. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019223-55-ES	A1 Patientenpopulation
(144)	EUCTR2010-019581-82-DE	The Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate, as Assessed by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus - GBDN. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019581-82-DE	A1 Patientenpopulation
(145)	EUCTR2010-023799-21-GB	The Effect the Study Drug has on the Heart in Patients with Type 2 Diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023799-21-GB	A1 Patientenpopulation
(146)	EUCTR2011-003810-18-CZ	A Study of Dulaglutide compared to Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003810-18-CZ	A1 Patientenpopulation
(147)	EUCTR2012-002911-24-AT	A study of dulaglutide compared to placebo in patients receiving sulfonylurea therapy with type 2 diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002911-24-AT	A1 Patientenpopulation
(148)	EUCTR2012-004229-25-HU	A study for patients with Type 2 Diabetes currently taking insulin glargine with or without metformin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004229-25-HU	A1 Patientenpopulation
(149)	EUCTR2014-004850-32-SK	Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination (FRC) Versus GLP-1 Receptor Agonist in Patients With Type 2 Diabetes, with a FRC extension period. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004850-32-SK	A1 Patientenpopulation
(150)	EUCTR2014-005375-91-IE	Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005375-91-IE	A1 Patientenpopulation
(151)	EUCTR2015-002095-24-CZ	Protocol H9X-MC-GBGE(b) A Randomized, Parallel-Arm, Double-Blind Study of Efficacy	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		and Safety of Dulaglutide When Added to SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-10: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes – 10). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002095-24-CZ	
(152)	EUCTR2016-002494-34-CZ	A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, 18-Week Trial of Investigational Dulaglutide Doses versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin Monotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002494-34-CZ	A1 Patientenpopulation
(153)	EUCTR2017-003490-33-SK	Efficacy and Safety Study of Investigational Dulaglutide Doses in Participants with Type 2 Diabetes on Metformin Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003490-33-SK	A1 Patientenpopulation
(154)	EUCTR2018-000393-29-FR	Dulaglutide And Insulin MicrosecretiON in type I Diabetes - DIAMOND. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000393-29-FR	A1 Patientenpopulation
(155)	EUCTR2019-003001-94-SK	Use of GLP-1 analogs in the treatment of multiple sclerosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003001-94-SK	A1 Patientenpopulation
(156)	EUCTR2019-003844-57-NL	Comparison of injection site pain experience for semaglutide and dulaglutide sc. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003844-57-NL	A1 Patientenpopulation
(157)	ISRCTN13300160	Dulaglutide for peritoneal dialysis in diabetic kidney disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13300160	A1 Patientenpopulation
(158)	JPRN-JapicCTI-111706	A 52-Week, Open-Label, Long-Term Safety Study of LY2189265 in Combination With Monotherapy of Oral Antihyperglycemic Medications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111706	A1 Patientenpopulation
(159)	JPRN-JapicCTI-121796	A Phase 3 Study of LY2189265 Monotherapy Compared to Placebo and Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121796	A1 Patientenpopulation
(160)	JPRN-JapicCTI-163373	A Phase 4 Study of Dulaglutide When Added to Insulin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163373	A1 Patientenpopulation
(161)	JPRN-JapicCTI-173754	A Phase 4 Study to Evaluate Glucodynamic Effects of Dulaglutide in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173754	
(162)	JPRN-jRCT2031210019	A Study of Two Doses of Dulaglutide (LY2189265) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes (AWARD-JPN). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210019	A1 Patientenpopulation
(163)	JPRN-jRCTs031180408	Prospective Comparison of SGLT-2 inhibitor, Luseogliflozin, versus GLP-1 Receptor Agonist, Dulaglutide, on Regression of Coronary Atherosclerosis with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180408	A1 Patientenpopulation
(164)	JPRN-UMIN000019031	Efficacy and safety of dulaglutide when used instead of exenatide extended-release in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019031	A1 Patientenpopulation
(165)	JPRN-UMIN000019070	Comparison of efficacy of liraglutide and dulaglutide in type 2 diabetes mellitus patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019070	A1 Patientenpopulation
(166)	JPRN-UMIN000019096	Comparison of efficacy and safety of exenatide extended-release and dulaglutide in type 2 diabetes mellitus patients who are insufficiently controlled with oral antidiabetic agents. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019096	A1 Patientenpopulation
(167)	JPRN-UMIN000020037	Comparison of the efficacy and safety of dulaglutide in combination with insulin compared with insulin alone in diabetes patients who are receiving high dose glucocorticoids therapy: a randomized, open-label trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020037	A1 Patientenpopulation
(168)	JPRN-UMIN000021944	The efficacy and safety of switching from linagliptin to once-weekly dulaglutide in hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus (pilot study). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021944	A1 Patientenpopulation
(169)	JPRN-UMIN000021953	Differences about effectiveness of CGM and treatment satisfaction between dulaglutide and omarigliptin. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021953	A3 Vergleichstherapie
(170)	JPRN-UMIN000023245	Efficacy and safety of dulaglutide when used instead of sitagliptin in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023245	A1 Patientenpopulation
(171)	JPRN-UMIN000023394	Match-up of two once weekly GLP-1 receptor agonists (exenatide, dulaglutide) about efficacy and satisfaction. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023394	
(172)	JPRN-UMIN000023914	The effect of switching basal insulin regimen to dulaglutide on efficacy and safety in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023914	A1 Patientenpopulation
(173)	JPRN-UMIN000024164	Effects of dulaglutide and trelagliptin on beta-cell function in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024164	A1 Patientenpopulation
(174)	JPRN-UMIN000024283	An exploratory clinical trial about the efficacy and safety of GLP-1 receptor agonist dulaglutide in maintenance hemodialysis patients with type 2 diabetes treated with insulin. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024283	A1 Patientenpopulation
(175)	JPRN-UMIN000024342	Safety and Efficacy of dulaglutide therapy for perioperative glycaemic control. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024342	A3 Vergleichstherapie
(176)	JPRN-UMIN000024447	Verification of GLP-1 receptor agonist (Dulaglutide) additive effect on basal insulin therapy in patients with T2DM. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024447	A1 Patientenpopulation
(177)	JPRN-UMIN000024552	Investigation of satisfaction, efficacy and safety after switching from daily GLP-1 receptor agonist to weekly dulaglutide in patients with type 2 diabetes -open label, randomized, parallel group controlled clinical study-. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024552	A1 Patientenpopulation
(178)	JPRN-UMIN000024703	Examination of additive effects of dulaglutide and empagliflozin to type 2 diabetic patients with poor glycemic control despite insulin administration. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024703	A3 Vergleichstherapie
(179)	JPRN-UMIN000025006	Safety and efficacy of dulaglutide therapy for the inpatient management of general medicine patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025006	A3 Vergleichstherapie
(180)	JPRN-UMIN000026630	Prospective Comparison of SGLT-2 inhibitor, Luseogliflozin, versus GLP-1 Receptor Agonist, Dulaglutide, on Regression of Coronary Atherosclerosis with Type 2 Diabetes Mellitus who have Undergone Percutaneous Coronary Intervention: Open-label Randomized Parallel-group Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026630	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(181)	JPRN-UMIN000026679	Elucidation of Mechanisms Underlying Glucose-lowering Effect of Dulaglutide Using C13-acetate Breath Test and Its Anti-arteriosclerotic Effect Using Endothelial Function Test in Japanese Working T2DM Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026679	A1 Patientenpopulation
(182)	JPRN-UMIN000027255	Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027255	A1 Patientenpopulation
(183)	JPRN-UMIN000027913	Study of improvement effect by switching to duraglutide or addition of empagliflozin to patients with poor blood glucose control under multidrug combination including dipeptidyl peptidase-4inhibitor(Randomized openlabel comparative clinical study). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027913	A1 Patientenpopulation
(184)	JPRN-UMIN000029739	Impact of switching from once-weekly GLP1receptor agonist to once-weekly DPP4inhibitor(Omaligliptin)therapy on glycemic control parameters in type 2 diabetes patients undergoing hemodialysis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029739	A1 Patientenpopulation
(185)	JPRN-UMIN000030624	Comparison of Liraglutide vs. Dulaglutide in type 2 diabetic outpatients using Flash Glucose monitoring (FGM). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030624	A1 Patientenpopulation
(186)	JPRN-UMIN000030840	Observation of using GLP-1 receptor agonist for wellness of brain activity in type 2 diabetes patients with mild cognitive impairment. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030840	A1 Patientenpopulation
(187)	JPRN-UMIN000032125	Comparison glycemic excursions of short-acting glucagon-like peptide 1(GLP-1) Receptor Agonists(RAs)(Liraglutide) with long-acting GLP-1 RAs(Dulaglutide). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032125	A1 Patientenpopulation
(188)	JPRN-UMIN000034353	Effect of dulaglutide versus liraglutide on glucose variability and oxidative stress and endothelial function in type 2 diabetes patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034353	A1 Patientenpopulation
(189)	JPRN-UMIN000034778	Safety and efficacy of linagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034778	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(190)	JPRN-UMIN000036788	An investigation of therapeutic efficacy when switching from intensive insulin therapy to long-acting insulin plus either dulaglutide or empagliflozin in type 2 diabetes patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036788	A1 Patientenpopulation
(191)	JPRN-UMIN000039095	The efficacy of Dulaglutide for the coronary plaque in patients with type 2 diabetes mellitus Evaluated By optical coherence tomography: single-center, randomized, open-label, parallel group study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039095	A1 Patientenpopulation
(192)	JPRN-UMIN000039525	The efficacy of Dulaglutide in patients with diabetes undergoing hemodialysis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039525	A5 Studientyp
(193)	JPRN-UMIN000040044	Effects of switching from Liraglutide to Semaglutide or Dulaglutide in patients with type 2 diabetes:a randomized controlled study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040044	A1 Patientenpopulation
(194)	JPRN-UMIN000041000	Safety and efficacy of once-weekly semaglutide in the initiation and switching from other GLP-1RA in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041000	A5 Studientyp
(195)	JPRN-UMIN000042369	Study for the effects of semaglutide on glycemic control and quality of life in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042369	A1 Patientenpopulation
(196)	JPRN-UMIN000042482	Effect of Semaglutide 0.25mg on glycemic controls in type2 diabetes patients compared with dulaglutide 0.75mg. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042482	A1 Patientenpopulation
(197)	JPRN-UMIN000042670	Effect of semaglutide on glucose variability and oxidative stress in type 2 diabetes patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042670	A1 Patientenpopulation
(198)	JPRN-UMIN000047266	Comparison of treatment satisfaction after switching from Semaglutide to Dulaglutide in patients with type 2 diabetes:a pilot study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000047266	A1 Patientenpopulation
(199)	KCT0000576	A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000576	A1 Patientenpopulation
(200)	KCT0000614	A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2019.	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000614	
(201)	KCT0004379	A study on the characteristics of Korean type 2 diabetes mellitus patients suitable for the treatment of GLP-1 agonist. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004379	A1 Patientenpopulation
(202)	KCT0004923	Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Bile Acid Metabolism and Intestinal Microorganisms: Identification of Association with Nonalcoholic Fatty Liver. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004923	A1 Patientenpopulation
(203)	KCT0006157	A 24-week study to compare efficacy and safety of oral quadruple hypoglycemic agents including SGLT2 inhibitors and triple hypoglycemic agents including GLP-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes uncontrolled with oral triple hypoglycemic agents. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006157	A1 Patientenpopulation
(204)	NCT00630825	A Study of Dose Titration of LY2189265 in Overweight Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00630825	A1 Patientenpopulation
(205)	NCT00734474	A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00734474	A1 Patientenpopulation
(206)	NCT00791479	Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00791479	A1 Patientenpopulation
(207)	NCT01001104	A Study of LY2189265 in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01001104	A1 Patientenpopulation
(208)	NCT01064687	A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01064687	A1 Patientenpopulation
(209)	NCT01126580	A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01126580	A1 Patientenpopulation
(210)	NCT01149421	A Study of the Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01149421	A1 Patientenpopulation
(211)	NCT01191268	A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-4). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01191268	
(212)	NCT01215968	A Study to Evaluate the Effect of LY2189265 on the Speed at Which Food and Drink Leaves the Stomach in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01215968	A1 Patientenpopulation
(213)	NCT01250834	LY2189265 and Atorvastatin Interaction Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01250834	A1 Patientenpopulation
(214)	NCT01253304	A Single Dose Study of LY2189265 in Subjects With Varying Degrees of Hepatic (Liver) Impairment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01253304	A1 Patientenpopulation
(215)	NCT01300260	Effect of LY2189265 on Insulin Secretion in Response to Intravenous Glucose. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01300260	A1 Patientenpopulation
(216)	NCT01301092	A Study to Compare the Concentrations of LY2189265 After Different Methods of Administration to Healthy Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01301092	A1 Patientenpopulation
(217)	NCT01324388	A Study of the Effect of LY2189265 on Two Blood Pressure Drugs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01324388	A1 Patientenpopulation
(218)	NCT01394952	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01394952	A1 Patientenpopulation
(219)	NCT01408888	A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01408888	A1 Patientenpopulation
(220)	NCT01432938	A Study of the Effect of Dulaglutide on the Action of Warfarin in Healthy Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01432938	A1 Patientenpopulation
(221)	NCT01436201	A Study of the Effect of Dulaglutide on How Body Handles Digoxin in Healthy Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436201	A1 Patientenpopulation
(222)	NCT01458210	A Study of the Effect of Dulaglutide on How the Body Handles Oral Contraceptive in Healthy Female Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458210	
(223)	NCT01468181	A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01468181	A1 Patientenpopulation
(224)	NCT01524770	A Study to Compare the Effect of Giving Dulaglutide Using an Auto-injector Versus a Manual Syringe. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01524770	A1 Patientenpopulation
(225)	NCT01558271	A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01558271	A1 Patientenpopulation
(226)	NCT01584232	A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01584232	A1 Patientenpopulation
(227)	NCT01621178	A Study Comparing Dulaglutide With Insulin Glargine on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes (T2D) and Moderate or Severe Chronic Kidney Disease (CKD). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621178	A1 Patientenpopulation
(228)	NCT01644500	A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644500	A1 Patientenpopulation
(229)	NCT01648582	A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01648582	A1 Patientenpopulation
(230)	NCT01667900	A Study of Dulaglutide in Chinese Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01667900	A1 Patientenpopulation
(231)	NCT01769378	Study of How Dulaglutide Compares to Placebo in Participants With Type 2 Diabetes Who Are Also on Sulfonylurea Therapy (AWARD-8). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01769378	A1 Patientenpopulation
(232)	NCT02152371	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type II Diabetes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02152371	A1 Patientenpopulation
(233)	NCT02597049	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023].	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597049	
(234)	NCT02648204	Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Dulaglutide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648204	A1 Patientenpopulation
(235)	NCT02750410	A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02750410	A1 Patientenpopulation
(236)	NCT02759107	A Study of LY3298176 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes (T2DM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759107	A1 Patientenpopulation
(237)	NCT02770885	Effects of GLP-1 Analogues on Fluid Intake in Patients With Primary Polydipsia (The GOLD-Study). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02770885	A1 Patientenpopulation
(238)	NCT02787551	Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination (FRC) Versus GLP-1 Receptor Agonist in Patients With Type 2 Diabetes, With a FRC Extension Period. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02787551	A1 Patientenpopulation
(239)	NCT02963766	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963766	A3 Vergleichstherapie
(240)	NCT02973100	A Study of Investigational Dulaglutide Doses in Participants With Type 2 Diabetes on Metformin Monotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02973100	A1 Patientenpopulation
(241)	NCT03015220	Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide Both in Combination With One OAD (Oral Antidiabetic Drug) in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015220	A1 Patientenpopulation
(242)	NCT03131687	A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131687	A1 Patientenpopulation
(243)	NCT03141632	Effects of Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1) Analogues on Fluid Intake. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141632	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(244)	NCT03204396	Smoking Cessation Facilitated by Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Analogues. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03204396	A1 Patientenpopulation
(245)	NCT03315780	A Study of the Glucodynamic Effects of Dulaglutide (LY2189265) in Japanese Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03315780	A1 Patientenpopulation
(246)	NCT03363906	A Study of Dulaglutide in Healthy Participants. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03363906	A1 Patientenpopulation
(247)	NCT03444142	Effect of Exenatide LAR or Dulaglutide on the Variability of 24-hour Heart Rate and Blood Pressure in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03444142	A1 Patientenpopulation
(248)	NCT03495102	A Study of the Efficacy and Safety of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03495102	A1 Patientenpopulation
(249)	NCT03590626	Effect of Dulaglutide on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590626	A1 Patientenpopulation
(250)	NCT03648554	Researching an Effect of GLP-1 Agonist on Liver Steatosis (REALIST). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03648554	A1 Patientenpopulation
(251)	NCT03668470	Dulaglutide and Insulin MicrosecretiON in Type 1 Diabetes. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03668470	A1 Patientenpopulation
(252)	NCT03684642	Efficacy and Safety of Efpeglenatide Versus Dulaglutide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684642	A1 Patientenpopulation
(253)	NCT03724981	A Study Comparing the Dulaglutide Pen and the Semaglutide Pen. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724981	A1 Patientenpopulation
(254)	NCT03824002	Dulaglutide in Diabetic Patients, Relationship Between Arterial Stiffness, Endothelial Function, Clinical and Laboratory Variables. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03824002	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(255)	NCT03861052	A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared to Dulaglutide in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861052	A1 Patientenpopulation
(256)	NCT04143802	A Study of LY3437943 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04143802	A1 Patientenpopulation
(257)	NCT04189848	Comparison of Injection Site Pain Experience for Semaglutide and Dulaglutide sc. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04189848	A1 Patientenpopulation
(258)	NCT04374578	Effect of Dulaglutide on Glycemic Variability in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04374578	A1 Patientenpopulation
(259)	NCT04387201	GLP-1 Therapy: The Role of IL-6 Signaling and Adipose Tissue Remodeling in Metabolic Response. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04387201	A1 Patientenpopulation
(260)	NCT04466904	Multiple-dose Tolerability and Pharmacokinetic of IBI362 in Chinese Patients With T2DM. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04466904	A1 Patientenpopulation
(261)	NCT04515576	A Study of LY3493269 in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04515576	A1 Patientenpopulation
(262)	NCT04591626	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Chinese Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04591626	A1 Patientenpopulation
(263)	NCT04641312	A Study of LY3457263 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04641312	A1 Patientenpopulation
(264)	NCT04687514	Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Analogs on Sexuality. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04687514	A1 Patientenpopulation
(265)	NCT04731272	GLP-1 Agonist Therapy in Cystic Fibrosis-Related Glucose Intolerance. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04731272	A1 Patientenpopulation
(266)	NCT04809220	A Study of Two Doses of Dulaglutide (LY2189265) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04809220	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04809220	
(267)	NCT04829903	Dulaglutide Versus Liraglutide in Obese Type 2 Diabetic Adolescents Using Metformin. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04829903	A1 Patientenpopulation
(268)	NCT04862234	Perioperative Stress Hyperglycemia in General and Vascular Surgery Patients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04862234	A1 Patientenpopulation
(269)	NCT04867785	A Study of LY3437943 in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04867785	A1 Patientenpopulation
(270)	NCT05005741	The Effects of Glucose Control and Weight Loss Between Beinsaglutide and Dulaglutide in Type 2 Diabetes With Overweight or Obesity. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05005741	A1 Patientenpopulation
(271)	NCT05048719	A Study of LY3502970 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05048719	A1 Patientenpopulation
(272)	NCT05140694	Effect of Empagliflozin and Dulaglutide on MAFLD in Patients With T2D. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05140694	A1 Patientenpopulation
(273)	NCT05218915	Basal Plus GLP1-ra on Glycemic Variability in CKD. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05218915	A1 Patientenpopulation
(274)	NCT05254418	Effects of GLP1-RA on Ectopic Fat Deposition in Chronic Kidney Disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05254418	A1 Patientenpopulation
(275)	NCT05348122	A Study of TG103 Injection in Type 2 Diabetes Subjects. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05348122	A1 Patientenpopulation
(276)	NCT05377333	A Study of LY3457263 Alone and in Combination With Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05377333	A1 Patientenpopulation
(277)	NCT05478707	Therapeutic Strategies for Microvascular Dysfunction in Type 1 Diabetes. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05478707	
(278)	NCT05516966	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Subcutaneous Injections of HRS9531 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05516966	A1 Patientenpopulation
(279)	NCT05564039	A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Adult Participants With Type 2 Diabetes Switching From Dulaglutide (SURPASS-SWITCH). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05564039	A1 Patientenpopulation
(280)	NCT05606913	A Study of IBI362 in Participants With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05606913	A1 Patientenpopulation
(281)	NCT05659537	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus in India. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.01.2023]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05659537	A1 Patientenpopulation

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 4-39 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 4-39 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-39 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue 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	
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	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Nicht zutreffend.

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 4-40 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

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