Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Albiglutid (Eperzan®)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Typ 2 Diabetes
Monotherapie

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.09.2014
Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .................................................................................................................. 3
Abbildungsverzeichnis ............................................................................................................. 5
Abkürzungsverzeichnis ............................................................................................................ 6

4 Modul 4 – allgemeine Informationen ............................................................................ 8
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 A ............................................................. 9
4.2 Methodik ..................................................................................................................... 12
4.2.1 Fragestellung ......................................................................................................... 12
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ...................... 13
4.2.3 Informationsbeschaffung ....................................................................................... 17
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ............................................... 17
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ................................................................ 17
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .............................................................................. 18
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .......................................................................... 20
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ......................................................... 20
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ....................................................................... 22
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .......... 22
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ....................................... 22
4.2.5.3 Meta-Analysen ............................................................................................... 23
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ...................................................................................... 24
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ................................ 25
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ...................................................................................... 25
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ............. 28
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ........................................................... 37
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ........................................................... 37
4.3.1.2 Studiendesign und Studienpopulationen ......................................................... 37
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .................................... 40
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT .......................................................................... 40
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT .................................................................. 43
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ........................................................... 44
4.3.2 Weitere Unterlagen ............................................................................................... 44
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ............ 44

Albiglutid (Eperzan®)
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ................................................................. 44
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .......................................................................................................................... 44
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ................................................................................................................................. 45
        4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ................................................................................................................. 45
        4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .... 47
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ....................................................................................................................... 48
        4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ................................................................. 48
        4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .................................................................................. 48
        4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ........................................................................................... 49
        4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ......................................................................................... 49
        4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ................................................................................ 50
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen .................................................................................................................................................. 51
        4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .......................................................... 51
        4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ...................................................................................................................... 51
        4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ......................................................................................................................... 51
        4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ......................................................................................................................... 51
        4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ........................................................................................................ 52
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ................................................................................................. 52

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ........................................................................ 53
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .......................................................................................................................... 53
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ........................................................................................................... 53
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .................................................................................................................................................. 54
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .................................................................................. 54
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ................................................................................................................................. 54
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .................................................................................................................................................. 54
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .................................................................................................................................................. 55
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten .................................................................................................................................................. 55
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien .................................................................................................................................................. 56
4.7 Referenzliste ................................................................................................................................................................................................. 57

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .................................................................................................................. 59
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ................................................................................................................................. 71
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .................................................................................................................................................. 76
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) .................................................................................................................................................. 80
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .................................................................................................................................................. 113
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ................................................................................................. 116

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .................................................................................................................................................. 44
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .................................................................................................................................................. 44
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .................................................................................................................................................. 45
        4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .................................................................................................................................................. 45
        4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .................................................................................................................................................. 47
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien .................................................................................................................................................. 48
        4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .................................................................................................................................................. 48
        4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .................................................................................................................................................. 48
        4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .................................................................................................................................................. 49
        4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .................................................................................................................................................. 49
        4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .................................................................................................................................................. 50
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen .................................................................................................................................................. 51
        4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .................................................................................................................................................. 51
        4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen .................................................................................................................................................. 51
        4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .................................................................................................................................................. 51
        4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .................................................................................................................................................. 51
        4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .................................................................................................................................................. 52
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .................................................................................................................................................. 52

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .................................................................................................................................................. 53
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .................................................................................................................................................. 53
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .................................................................................................................................................. 53
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .................................................................................................................................................. 54
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .................................................................................................................................................. 54
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .................................................................................................................................................. 54
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .................................................................................................................................................. 54
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .................................................................................................................................................. 55
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten .................................................................................................................................................. 55
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien .................................................................................................................................................. 56
4.7 Referenzliste ................................................................................................................................................................................................. 57

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .................................................................................................................................................. 59
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern .................................................................................................................................................. 71
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .................................................................................................................................................. 76
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) .................................................................................................................................................. 80
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .................................................................................................................................................. 113
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .................................................................................................................................................. 116
### Tabellenverzeichnis

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tabelle</th>
<th>Seite</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum Nutzen und Zusatznutzen</td>
<td>9</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum Nutzen und Zusatznutzen</td>
<td>16</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</td>
<td>29</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</td>
<td>32</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</td>
<td>35</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</td>
<td>36</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</td>
<td>38</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</td>
<td>39</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</td>
<td>39</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</td>
<td>40</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</td>
<td>40</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-12: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;</td>
<td>41</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</td>
<td>42</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-14: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</td>
<td>42</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche</td>
<td>45</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden</td>
<td>45</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-17: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;</td>
<td>46</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche</td>
<td>46</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-19: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche</td>
<td>47</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien</td>
<td>49</td>
</tr>
<tr>
<td>Tabelle 4-21: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;</td>
<td>49</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .............................................................................................................. 50  
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .......... 52  
Tabelle 4-24: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ................................................................................................................. 54  
Tabelle 4-25: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund –  
ClinicalTrials.gov ..................................................................................................................... 80  
Tabelle 4-26: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – EU Clinical  
Trials Register ......................................................................................................................................................... 85  
Tabelle 4-27: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – ICTRP ............. 87  
Tabelle 4-28: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – PharmNet.Bund 102  
Tabelle 4-29: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – GSK Clinical  
Study Register ..................................................................................................................................................... 104  
Tabelle 4-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ... 114  
Tabelle 4-31 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für  
Studie <Studienbezeichnung> ............................................................................................................. 117
Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Albiglutid ................................................................. 34
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> ................................................................. 43
Abkürzungsverzeichnis

<table>
<thead>
<tr>
<th>Abkürzung</th>
<th>Bedeutung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>AM-NutzenV</td>
<td>Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung</td>
</tr>
<tr>
<td>AM-RL</td>
<td>Arzneimittel-Richtlinie</td>
</tr>
<tr>
<td>bzw.</td>
<td>Beziehungsweise</td>
</tr>
<tr>
<td>CONSORT</td>
<td>Consolidated Standards of Reporting Trials</td>
</tr>
<tr>
<td>d.h.</td>
<td>Das heißt</td>
</tr>
<tr>
<td>DIMDI</td>
<td>Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation</td>
</tr>
<tr>
<td>dl</td>
<td>Deziliter</td>
</tr>
<tr>
<td>EG</td>
<td>Europäische Gemeinschaft</td>
</tr>
<tr>
<td>EMA</td>
<td>European Medicines Agency</td>
</tr>
<tr>
<td>etc.</td>
<td>Et cetera</td>
</tr>
<tr>
<td>EU-CTR</td>
<td>EU Clinical Trials Register</td>
</tr>
<tr>
<td>G-BA</td>
<td>Gemeinsamer Bundesausschuss</td>
</tr>
<tr>
<td>ggf.</td>
<td>Gegebenenfalls</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP</td>
<td>Glucagon-like Peptide</td>
</tr>
<tr>
<td>GSK</td>
<td>GlaxoSmithKline</td>
</tr>
<tr>
<td>HbA1c</td>
<td>Glykosyliertes Hämoglobin A1c</td>
</tr>
<tr>
<td>ICTRP</td>
<td>International Clinical Trials Registry Platform</td>
</tr>
<tr>
<td>IQWiG</td>
<td>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</td>
</tr>
<tr>
<td>ITT</td>
<td>Intention to treat</td>
</tr>
<tr>
<td>MACE</td>
<td>Major Adverse Cardiac Events</td>
</tr>
<tr>
<td>MedDRA</td>
<td>Medical Dictionary for Regulatory Activities</td>
</tr>
<tr>
<td>Met</td>
<td>Metformin</td>
</tr>
<tr>
<td>mg</td>
<td>Milligramm</td>
</tr>
<tr>
<td>MTC</td>
<td>Mixed Treatment Comparison</td>
</tr>
<tr>
<td>OAD</td>
<td>Orales Antidiabetikum</td>
</tr>
<tr>
<td>RCT</td>
<td>Randomized Controlled Trial</td>
</tr>
<tr>
<td>SGB</td>
<td>Sozialgesetzbuch</td>
</tr>
<tr>
<td>SH</td>
<td>Sulfonylharnstoff</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>SOC</td>
<td>System Organ Class</td>
</tr>
<tr>
<td>STE</td>
<td>Surrogate Threshold Effects</td>
</tr>
<tr>
<td>STROBE</td>
<td>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</td>
</tr>
<tr>
<td>TREND</td>
<td>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</td>
</tr>
<tr>
<td>TZD</td>
<td>Thiazolidinedion</td>
</tr>
<tr>
<td>WHO</td>
<td>World Health Organization</td>
</tr>
<tr>
<td>vs.</td>
<td>Versus</td>
</tr>
<tr>
<td>z.B.</td>
<td>Zum Beispiel</td>
</tr>
</tbody>
</table>
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.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 A

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

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier wird der Nutzen und Zusatznutzen von Albiglutid (Eperzan®) bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes dargestellt.

Eperzan® ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als:

Monotherapie

Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.

Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken

In diesem Modul 4 A erfolgt die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis der Intervention in der Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anwendungsgebiet A):

Intervention: Albiglutid

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Datenquellen

Anhand der unten dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien konnte keine randomisierte kontrollierte Studie für Albiglutid in der Monotherapie mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum Nutzen und Zusatznutzen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Einschlusskriterien</th>
<th>Population</th>
<th>Intervention</th>
<th>Vergleichstherapie</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>E1 Population</td>
<td>Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes, die mit Diät und Bewegung allein einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>E2 Intervention</td>
<td>Albiglutid gemäß den Empfehlungen in der Fachinformation: 30 mg wöchentlich subkutan. Bei Bedarf Erhöhung der Dosis auf 50 mg wöchentlich. Monotherapie: Albiglutid</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>E3 Vergleichstherapie</td>
<td>Glibenclamid, Glimepirid</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Albiglutid (Eperzan®)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

### Endpunkte

Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Gesamtmortalität
- Zerebrale Morbidität (MedDRA SOC)
- Kardiale Morbidität (MedDRA SOC)
- Schlaganfälle (nicht tödlich; alle) [MACE]
- Myokardinfarkte (nicht tödlich; alle) [MACE]
- Nierenfunktionsstörung (MedDRA SOC)
- HbA1c
  - HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert
  - HbA1c Behandlungsziel <6,5%, <7,0% oder <7,5%
- Therapieabbrüche
- Gewichtveränderung vom Ausgangswert
- Hyperglykämie-Notfälle
- Hypoglykämien
  - schwer
  - nicht schwer
    - symptomatisch
    - bestätigt, ≤70 mg/dl
    - bestätigt, ≤54 mg/dl
    - symptomatisch, bestätigt, ≤70 mg/dl
    - symptomatisch, bestätigt, ≤54 mg/dl
- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Reaktionen an Injektionsstelle
- Pankreatitis

### Studientyp

RCTs

### Studiendauer

≥24 Wochen

### Publikationstyp

Volltextpublikation, Studienbericht

### Ausschlusskriterien

A1 | Duplikat

---

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

Für das Anwendungsgebiet A liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich von Albiglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) vor. Deshalb können keine Nachweise zum Zusatznutzen vorgelegt werden.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Es liegen keine Ergebnisse vor.
Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für das Anwendungsgebiet A liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich von Albglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) vor. Folglich kann ein Zusatznutzen nicht belegt werden.
4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Im vorliegenden Dossier wird der Nutzen und Zusatznutzen von Albiglutid (Eperzan®) bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes dargestellt.

Eperzan® ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als:

**Monotherapie**

Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.

**Kombinationstherapie**

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken

**In Modul 4 A erfolgt die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis der Intervention in der Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anwendungsgebiet A):**
Intervention: Albiglutid

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Die Bewertung wird auf Grundlage der in der Indikation Typ 2 Diabetes patientenrelevanten Endpunkte (siehe 4.2.2) und anhand randomisierter kontrollierter Studien sowie mittels Methoden der evidenzbasierten Medizin vorgenommen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung


Kriterien für den Einschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Albiglutid)

Patientenpopulation

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Studien berücksichtigt, welche Patienten einschließen, die gemäß der Zulassung zur Behandlung mit Albiglutid in Frage kommen:

Eperzan® ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als:

Monotherapie
Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.

Kombinationstherapie
In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet A (Monotherapie) umfasst somit erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes, die mit Diät und Bewegung allein einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.

**Intervention**

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, in denen Albiglutid gemäß den Empfehlungen der Fachinformation verabreicht wurde: 30 mg wöchentlich subkutan. In Abhängigkeit des individuellen Ansprechens des Blutzuckers, konnte die Dosis auf 50 mg einmal pro Woche erhöht werden.

Die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet A erfolgt auf Basis der Intervention in der Monotherapie.

**Vergleichstherapie**

Zur Darstellung des Zusatznutzens von Albiglutid wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Die Intervention wurde mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) verglichen.

**Endpunkte**

Zur Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele wurden folgende Endpunkte herangezogen (mindestens einer dieser Endpunkte musste in der Studie untersucht worden sein):

- Gesamtmortalität
- Zerebrale Morbidität (MedDRA SOC)
- Kardiale Morbidität (MedDRA SOC)
- Schlaganfälle (nicht tödlich; alle) [MACE]
- Myokardinfarkte (nicht tödlich; alle) [MACE]
- Nierenfunktionsstörung (MedDRA SOC)
- HbA1c
  - Veränderung vom Ausgangswert
  - Behandlungsziel <6,5%, <7,0% oder <7,5%
- Therapieabbrüche
- Gewichtsveränderung vom Ausgangswert
- Hyperglykämie-Notfälle
- Hypoglykämien
  - schwer
  - nicht schwer,
    - symptomatisch
    - bestätigt, ≤70 mg/dl
- bestätigt, ≤54 mg/dl
- symptomatisch, bestätigt, ≤70 mg/dl
- symptomatisch, bestätigt, ≤54 mg/dl

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Reaktionen an Injektionsstelle (als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse)
- Pankreatitis (als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse)

**Studientyp**

Sofern randomisierte kontrollierte Studien (RCT) methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, sind sie mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Daher liefern sie die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention (1Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014; 2Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013).

Da für die oben genannten Endpunkte eine Bewertung im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar ist, wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nur RCTs berücksichtigt.

Unberücksichtigt blieben nicht randomisierte Studien, Review-Artikel, Case Reports, Comments, Letters und Editorial.

**Studiendauer**

Es wurden Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt.


**Publikationstyp**

Es werden nur Vollpublikationen bzw. Studienberichte berücksichtigt, die den Kriterien des CONSORT Statements genügen, damit eine vollständige Darstellung der Ergebnisse und die Bewertung der Studienergebnisse gewährleistet sind.
**Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum Nutzen und Zusatznutzen**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Einschlusskriterien</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>E1 Population</strong></td>
<td>Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes, die mit Diät und Bewegung allein einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>E2 Intervention</strong></td>
<td>Albiglutid gemäß den Empfehlungen in der Fachinformation: 30 mg wöchentlich subkutan. Bei Bedarf Erhöhung der Dosis auf 50 mg wöchentlich. Monotherapie: Albiglutid</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>E3 Vergleichstherapie</strong></td>
<td>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>E4 Endpunkte</strong></td>
<td>Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Gesamtmortalität</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Zerebrale Morbidität (MedDRA SOC)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Kardiale Morbidität (MedDRA SOC)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Schlaganfälle (nicht tödlich; alle) [MACE]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Myokardinfarkte (nicht tödlich; alle) [MACE]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Nierenfunktionsstörung (MedDRA SOC)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• HbA1c</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• HbA1c Behandlungsziel &lt;6,5%, &lt;7,0% oder &lt;7,5%</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Therapieabbrüche</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Gewichtsveränderung vom Ausgangswert</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Hyperglykämie-Notfälle</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Hypoglykämien</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• schwer</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• nicht schwer</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• symptomatisch</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• bestätigt, ≤70 mg/dl</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• bestätigt, ≤54 mg/dl</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• symptomatisch, bestätigt , ≤70 mg/dl</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• symptomatisch, bestätigt , ≤54 mg/dl</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Unerwünschte Ereignisse</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Reaktionen an Injektionsstelle</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Pankreatitis</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Ausschlusskriterien</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>E5 Studientyp</strong></td>
<td>RCTs</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>E6 Studiendauer</strong></td>
<td>≥24 Wochen</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>E7 Publikationstyp</strong></td>
<td>Volltextpublikation, Studienbericht</td>
</tr>
</tbody>
</table>
4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“.

Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B.
randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.


Am 25.06.2014 wurde für das vorliegende Dossier eine systematische, bibliografische Literaturrecherche auf der Plattform des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) durchgeführt. Genutzt wurden die Datenbanken Medline, EMBASE, EMBASE Alert, sowie Cochrane Central Register of Controlled Trials.


Die verwendeten Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann
durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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


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


Vom 22.-31.07.2014 wurde in den folgenden öffentlich zugänglichen Studienregistern eine Suche nach laufenden, abgebrochenen und abgeschlossenen Studien durchgeführt.

- clinicaltrials.gov
  URL: http://clinicaltrials.gov/

- EU Clinical Trials Register
  URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/

- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
  URL: http://apps.who.int/trialsearch/

- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
  URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm

- GSK Clinical Study Register
  URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/
Es wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Die Suchstrategien für die jeweiligen Suchen sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Der gesamte Selektionsprozess wurde anhand der in Kapitel 4.2.2 prädefinierten Kriterien durchgeführt.

Zunächst wurden die aus der bibliografischen Literaturrecherche resultierenden Titel und Abstracts nach den zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um jene auszuschließen, die für die Fragestellung eindeutig nicht relevant sind. Anhand der Volltexte wurde in einem zweiten Schritt für die verbleibenden, potenziell relevanten Publikationen wiederum auf Basis der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien die endgültige Auswahl getroffen.

Der Einschluss von Sekundärliteratur (systematische Reviews, Meta-Analysen, gepoolte Analysen und Reviews mit bibliografischer Suche in Datenbanken wie Medline) diente dazu, weitere potenziell relevante Primärstudien (RCTs) zu identifizieren.

Konferenzabstracts wurden erst nach Überprüfung auf Vorliegen eines Studienberichts oder einer Volltextpublikation zur Studie ausgeschlossen.

Die aus der Suche in Studienregistern resultierenden Treffer wurden anhand der Registereinträge auf Basis der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet.

Die Ergebnisse beider Recherchen wurden jeweils von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Diskrepanzen im Selektionsprozess wurden durch Diskussion oder durch Einbezug einer dritten Person aufgelöst.

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):

Albiglutid (Eperzan®)
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


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


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

Für das Anwendungsgebiet A liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich von Albiglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid,
Glimepirid) vor. Deshalb können keine Nachweise zum Zusatznutzen vorgelegt werden und eine Bewertung des Verzerrungspotenzials konnte somit nicht durchgeführt werden.

### 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)\(^1\). Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND\(^2\) bzw. STROBE-Statements\(^3\) folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für das Anwendungsgebiet A liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich von Albiglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) vor.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien


---


Für das Anwendungsgebiet A liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich von Albiglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) vor. Deshalb wird an dieser Stelle auf eine Beschreibung der Methodik zur Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien verzichtet.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen


---


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

Für das Anwendungsgebiet A liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich von Albiglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) vor. Folglich wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen


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

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

Für das Anwendungsgebiet A liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich von Albiglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) vor. Folglich wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

---

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren


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


Für das Anwendungsgebiet A liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich vom Albglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) vor. Folglich wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen.

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

- Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.


- Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.

- Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.

- Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbaren 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.


Aus genannten Gründen sind die Daten dieser beiden Studien auch nicht geeignet in einem adjustierten indirekten Vergleich die Nutzenbewertung in der Monotherapie zu unterstützen.
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

• Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

• Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.
### Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Zulassungsstudie (ja/nein)</th>
<th>Sponsor (ja/nein)</th>
<th>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</th>
<th>Studiendauer</th>
<th>Therapiearme</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>GLP106073</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>abgeschlossen</td>
<td>Einzeldosis an Tag 1 und 8</td>
<td>Albiglutid (Kohorte 1: 9 mg; Kohorte 2: 16 mg; Kohorte 3: 32 mg), Placebo</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP107724</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>abgeschlossen</td>
<td>Einzeldosis Tag 1</td>
<td>Albiglutid 16 mg oder Albiglutid 64 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP107865</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>abgeschlossen</td>
<td>4 Wochen</td>
<td>Albiglutid (Prozess 1) 15 mg wöchentlich für 4 Wochen, 30 mg wöchentlich für 4 Wochen; 50 mg jede 2. Woche für 4 Wochen (2 Dosen), 100 mg monatlich für 4 Wochen (Einzeldosis), Placebo</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP108372</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>abgeschlossen</td>
<td>Einzeldosis</td>
<td>Albiglutid (Prozess 2) 50 mg, Placebo</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP108486</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>abgeschlossen</td>
<td>1 Jahr</td>
<td>Albiglutid 30 mg (bei Bedarf mit maskierter Auftritierung auf 50 mg) + Insulin glargin (+ OADs), Insulin lispro + Insulin glargin (+ OADs)</td>
</tr>
<tr>
<td>(HARMONY 6)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GLP110125</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>abgeschlossen</td>
<td>16 Wochen</td>
<td>Albiglutid (Prozess 1) 4 mg wöchentlich; 15 mg wöchentlich; 30 mg wöchentlich; 15 mg jede 2. Woche; 30 mg jede 2. Woche; 50 mg jede 2. Woche; 50 mg alle 4 Wochen; 100 mg alle 4 Wochen; Exenatid, Placebo</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP110932</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>abgeschlossen</td>
<td>16 Wochen</td>
<td>Albiglutid (Prozess 2)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Albiglutid (Eperzan®)*
<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Zulassungsstudie (ja/nein)</th>
<th>Sponsor (ja/nein)</th>
<th>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</th>
<th>Studiendauer</th>
<th>Therapiearme</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>GLP112753</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>abgeschlossen</td>
<td>3 Jahre</td>
<td>Albiglutid 30 mg (bei Bedarf mit maskierter Auftitrierung auf 50 mg) + Met, Glimepirid + Met, Sitagliptin + Met, Placebo</td>
</tr>
<tr>
<td>(HARMONY 3)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GLP112754</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>abgeschlossen</td>
<td>3 Jahre</td>
<td>Albiglutid 30 mg (bei Bedarf mit maskierter Auftitrierung auf 50 mg) + Met/Met + SH, Insulin glargin + Met/Met + SH</td>
</tr>
<tr>
<td>(HARMONY 4)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GLP112755</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>abgeschlossen</td>
<td>3 Jahre</td>
<td>Albiglutid 30 mg + TZD/TZD + Met, Placebo + TZD/TZD + Met</td>
</tr>
<tr>
<td>(HARMONY 1)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GLP112756</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>abgeschlossen</td>
<td>3 Jahre</td>
<td>Albiglutid 30 mg, Albiglutid 50 mg, Placebo</td>
</tr>
<tr>
<td>(HARMONY 2)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GLP112757</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>abgeschlossen</td>
<td>3 Jahre</td>
<td>Albiglutid 30 mg (bei Bedarf mit maskierter Auftitrierung auf 50 mg) + Met/SH, Pioglitazon + Met/SH, Placebo + Met/SH</td>
</tr>
<tr>
<td>(HARMONY 5)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GLP113121</td>
<td>nein²</td>
<td>ja</td>
<td>laufend</td>
<td>52 Wochen</td>
<td>Albiglutid 30 mg Albiglutid 50 mg Placebo Liraglutid 0,9 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>(NCT01733758)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GLP114130</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>abgeschlossen</td>
<td>1 Jahr</td>
<td>Albiglutid 30 mg (bei Bedarf mit maskierter Auftitrierung auf 50 mg) + Met/SH/TZD, Sitagliptin + Met/SH/TZD</td>
</tr>
<tr>
<td>(HARMONY 8)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GLP114179</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>abgeschlossen</td>
<td>32 Wochen</td>
<td>Albiglutid (Auf titrierung von 30 auf 50 mg) + Met/SH/TZD, Liraglutid (Auf titrierung von</td>
</tr>
<tr>
<td>Studie</td>
<td>Zulassungsstudie (ja/nein)</td>
<td>Sponsor (ja/nein)</td>
<td>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</td>
<td>Studiendauer</td>
<td>Therapiearme</td>
</tr>
<tr>
<td>----------------------</td>
<td>---------------------------</td>
<td>------------------</td>
<td>-----------------------------------------------</td>
<td>--------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP114856</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>abgeschlossen</td>
<td>17 Wochen</td>
<td>Albiglutid 30 mg (Prozess 2 und 3)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP116170</td>
<td>nein²</td>
<td>ja</td>
<td>laufend</td>
<td>52 Wochen</td>
<td>Albiglutid (30 mg, optionale Auf titrierung auf 50 mg) + SH</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Albiglutid (30 mg, optionale Auf titrierung auf 50 mg) + Biguanid</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Albiglutid (30 mg, optionale Auf titrierung auf 50 mg) + Glinide</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Albiglutid (30 mg, optionale Auf titrierung auf 50 mg) + TZD</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Albiglutid (30 mg, optionale Auf titrierung auf 50 mg) + alpha-glucosidase inhibitor</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Met= Metformin; OAD= Orales Antidiabetikum; SH= Sulfonylharnstoff; TZD= Thiazolidinedion

1 Entsprechend den Angaben in der Verfahrensordnung wurden alle Studien, deren Studienberichte im Modul 5.3.5 des Zulassungsantrags enthalten sind, als Zulassungsstudie gekennzeichnet.

2 Zulassungsstudie für Japan

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.

Der Studienstatus ist abgebildet zum 18.07.2014.

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienbezeichnung</th>
<th>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>GLP106073</td>
<td>Dosierung entspricht nicht der Zulassung (E2)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP107724</td>
<td>Dosierung entspricht nicht der Zulassung (E2)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP107865</td>
<td>Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend, Studiendauer zu kurz (4 Wochen) (E3, E6)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP108372</td>
<td>Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend, Studiendauer zu kurz (Einzeldosis) (E3, E6)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP108486 (HARMONY 6)</td>
<td>Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP110125</td>
<td>Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend, Studiendauer zu kurz (16 Wochen) (E3, E6)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP110932</td>
<td>Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend, Studiendauer zu kurz (16 Wochen) (E3, E6)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP112753 (HARMONY 3)</td>
<td>Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP112754 (HARMONY 4)</td>
<td>Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP112755 (HARMONY 1)</td>
<td>Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP112756 (HARMONY 2)</td>
<td>Patientenpopulation und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E1, E3)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP112757 (HARMONY 5)</td>
<td>Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP113121 (NCT01733758)</td>
<td>Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E3), keine Studienergebnisse vorliegend (laufende Studie)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP114130 (HARMONY 8)</td>
<td>Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP114179 (HARMONY 7)</td>
<td>Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP114856</td>
<td>Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend, Studiendauer zu kurz (17 Wochen) (E3, E6)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP116170 (NCT01777282)</td>
<td>Intervention und Vergleichsintervention für Fragestellung nicht passend (E2, E3), keine Studienergebnisse vorliegend (laufende Studie)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

E=Einschlusskriterium

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.
Eine systematische, bibliografische Literaturrecherche wurde am 25.06.2014 in den Datenbanken Medline, EMBASE, EMBASE Alert, sowie Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Eine Aktualisierungsrecherche fand am 21.07.2014 statt.


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Albiglutid
ausgeschlossen wurden, da sie die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien eindeutig nicht erfüllten. Somit wurden insgesamt 18 Publikationen im Volltext gesichtet.

Darunter befanden sich 16 Sekundärpublikationen (Systematische Reviews, Meta-Analysen, gepoolte Analysen und Reviews mit bibliografischer Suche in Datenbanken wie Medline), die zur Überprüfung der Referenzlisten auf zusätzlich relevante Primärstudien (RCTs) zunächst eingeschlossen wurden. Bei der Durchsicht wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert, sodass alle 16 Sekundärpublikationen nach dem Volltextscreening ausgeschlossen wurden.

2 Publikationen waren Konferenzabstracts von Sekundärpublikationen und wurden ausgeschlossen, da zur Überprüfung auf zusätzlich relevante Primärstudien keine Referenzliste vorlag.

Somit wurde mithilfe der bibliografischen Literaturrecherche keine relevante Studie identifiziert.

### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) 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 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate*)</th>
<th>Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)</th>
<th>Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)</th>
<th>Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

*a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern nach laufenden, abgebrochenen und abgeschlossenen Studien wurde vom 22.-31.07.2014 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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


Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)</th>
<th>Studienbereich (ja/nein)</th>
<th>Registereintrag (ja/nein [Zitat])</th>
<th>Publikation (ja/nein [Zitat])</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Validierte Studien (ja/nein)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Stichprobenbereich (ja/nein)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder Ergebnisse.</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 4.1 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>-</td>
</tr>
</tbody>
</table>
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.
### Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Studiendesign &lt;CTR, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.&gt;</th>
<th>Population &lt;relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad&gt;</th>
<th>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</th>
<th>Studiendauer &lt;ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung&gt;</th>
<th>Ort und Zeitraum der Durchführung</th>
<th>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>-</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Gruppe 1</th>
<th>Gruppe 2</th>
<th>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>-</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Gruppe</th>
<th>N</th>
<th>Alter (Jahre)</th>
<th>Geschlecht w/m (%)</th>
<th>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>-</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

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

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 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz</th>
<th>Verdeckung der Gruppenzuordnung</th>
<th>Verblindung</th>
<th>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</th>
<th>Keine sonstigen Aspekte</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein&gt;</td>
<td>&lt;hoch / niedrig&gt;</td>
</tr>
<tr>
<td>-</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>&lt;Mortalität&gt;</th>
<th>&lt;Gesundheitsbezogene Lebensqualität&gt;</th>
<th>&lt;Endpunkt&gt;</th>
<th>&lt;Endpunkt&gt;</th>
<th>&lt;Endpunkt&gt;</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>nein</td>
</tr>
<tr>
<td>-</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT


Albiglutid (Eperzan®)
Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

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

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

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


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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
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 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</th>
<th>Verblindung Endpunkterheber</th>
<th>Adequate Umsetzung des ITT-Prinzips</th>
<th>Ergebnisabhängige Berichterstattung</th>
<th>Keine sonstigen Aspekte</th>
<th>Verzerrungspotenzial Endpunkt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>&lt;hoch / niedrig&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein&gt;</td>
<td>&lt;hoch / niedrig&gt;</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 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 tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.


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
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

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 analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmens
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.
Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>&lt;Mortalität&gt;</th>
<th>&lt;Gesundheitsbezogene Lebensqualität&gt;</th>
<th>&lt;Endpunkt&gt;</th>
<th>&lt;Endpunkt&gt;</th>
<th>&lt;Endpunkt&gt;</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>nein</td>
</tr>
<tr>
<td>-</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

<table>
<thead>
<tr>
<th>Anzahl Studien</th>
<th>Studie</th>
<th>Intervention</th>
<th>&lt;Vergleichstherapie 1&gt;</th>
<th>&lt;Vergleichstherapie 2&gt;</th>
<th>&lt;Vergleichstherapie 3&gt;</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>&lt;Studie 2&gt;</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>&lt;Studie 3&gt;</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>&lt;Studie 4&gt;</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
</tr>
<tr>
<td>etc.</td>
<td>etc.</td>
<td>etc.</td>
<td>etc.</td>
<td>etc.</td>
<td>etc.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.
Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>-</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</th>
<th>Verblindung</th>
<th>Adequate Umsetzung des ITT-Prinzips</th>
<th>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</th>
<th>Keine sonstigen Aspekte</th>
<th>Verzerrungspotenzial Endpunkt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>&lt;hoch / niedrig&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein&gt;</td>
<td>&lt;hoch / niedrig&gt;</td>
</tr>
<tr>
<td>-</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>-</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Zeitliche Parallelität der Gruppen</th>
<th>Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren</th>
<th>Verblindung</th>
<th>Patient</th>
<th>Behandelnde Personen</th>
<th>Ergebnisabhängig Berichterstattung</th>
<th>Keine sonstigen Aspekte</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>&lt;ja/nein/unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja/nein/unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja/nein&gt;</td>
<td>&lt;ja/nein&gt;</td>
<td>&lt;ja/nein&gt;</td>
<td>&lt;ja/nein&gt;</td>
<td>&lt;ja/nein&gt;</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>-</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Verblindung Endpunktherober</th>
<th>Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips</th>
<th>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</th>
<th>Keine sonstigen Aspekte</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein&gt;</td>
</tr>
<tr>
<td>-</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen
Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen
Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>


Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für das Anwendungsgebiet A liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich von Albiglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) vor. Deshalb können keine Nachweise zum Zusatznutzen vorgelegt werden.

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.
Für das Anwendungsgebiet A liegen keine geeigneten Studien zum Vergleich von Albiglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) vor. Folglich kann ein Zusatznutzen nicht belegt werden.

### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht


Tabelle 4-24: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<table>
<thead>
<tr>
<th>Bezeichnung der Patientengruppen</th>
<th>Ausmaß des Zusatznutzens</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Albiglutid Monotherapie</td>
<td>Zusatznutzen nicht belegbar.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 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


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

\[\text{13 Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.}\]

Nicht zutreffend

### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend
4.7 Referenzliste


1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 8-5-2014,"Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses"

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 28-11-2013,"Allgemeine Methoden Version 4.1"
   https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf (eingesehen am 7-7-2014)

   https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1_1.pdf (eingesehen am 6-3-2014)

   https://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf (eingesehen am 7-7-2014)

5. European Medicines Agency (EMA) 14-5-2012,"Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus"


7. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, Clinical Study Report. HARMONY 2. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of Albiglutide Compared With Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 1-10-2013,"Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
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):

<table>
<thead>
<tr>
<th>Datenbankname</th>
<th>EMBASE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Suchoberfläche</td>
<td>Ovid</td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>08.12.2010</td>
</tr>
<tr>
<td>Zeitsegment</td>
<td>1980 to 2010 week 50</td>
</tr>
<tr>
<td>Suchfilter</td>
<td>Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle17] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Suchbegriffe</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>Meglitinide/</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>Nateglinide/</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>Repaglinide/</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>or/1-6</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>Diabetes mellitus/</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>Non Insulin dependent Diabetes mellitus/</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>or/8-10</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>(random* or double-blind*).tw.</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>placebo*.mp.</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>or/12-13</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>and/7,11,14</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

### Cochrane Central Register of Controlled Trials – Recherche am 25.06.2014

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Suchbegriffe</th>
<th>Ergebnis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>CTCTR93</td>
<td>780967</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>CT=DIABETES MELLITUS</td>
<td>3136</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>CT D DIABETES MELLITUS, TYPE 2</td>
<td>7741</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/CT</td>
<td>1676</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>NIDDM?/CT</td>
<td>7</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>(T2D OR T2DM)/CT</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>((TYP # 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/CT</td>
<td>7949</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?/CT</td>
<td>9</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/(TI; AB)</td>
<td>1396</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>NIDDM/(TI; AB)</td>
<td>944</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>((TYP # 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/(TI; AB)</td>
<td>9505</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/(TI; AB)</td>
<td>1015</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?.//(TI; AB)</td>
<td>114</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>STABLE DIABET?/(TI; AB)</td>
<td>17</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>2 TO 14</td>
<td>14662</td>
</tr>
<tr>
<td>16</td>
<td>CT=GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 AND FT=ALBUMIN</td>
<td>11</td>
</tr>
<tr>
<td>17</td>
<td>FT=ALBIGLUTID?/(TI; AB)</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>18</td>
<td>FT=EPERZAN?/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>19</td>
<td>FT=SYNCRIA?/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>FT=TANZEUM?/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>21</td>
<td>FT=GSK 716155/(TI; AB) OR FT=GSK716155/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>22</td>
<td>FT=ALBUGON/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>23</td>
<td>ALBUMIN ?, GLP1/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>24</td>
<td>ALBUMIN ?, GLP 1/(TI; AB)</td>
<td>12</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>ALBUMIN ?, GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1/(TI; AB)</td>
<td>9</td>
</tr>
<tr>
<td>26</td>
<td>16 TO 25</td>
<td>18</td>
</tr>
<tr>
<td>27</td>
<td>15 AND 26</td>
<td>13</td>
</tr>
</tbody>
</table>
## Cochrane Central Register of Controlled Trials – Aktualisierungsrecherche am 21.07.2014

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Suchbegriffe</th>
<th>Ergebnis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>CCTR9319</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>CT=DIABETES MELLITUS</td>
<td>66</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>CT D DIABETES MELLITUS, TYPE 2</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/CT</td>
<td>80</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>NIDDM/?CT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>(T2D OR T2DM)/CT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/CT</td>
<td>33</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?/CT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/(TI; AB)</td>
<td>9</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>NIDDM/(TI; AB)</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/(TI; AB)</td>
<td>136</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/(TI; AB)</td>
<td>32</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?./(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>STABLE DIABET?/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>2 TO 14</td>
<td>200</td>
</tr>
<tr>
<td>16</td>
<td>CT=GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 AND FT=ALBUMIN</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>17</td>
<td>FT=ALBIGLUTID?(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>18</td>
<td>FT=EPERZAN?/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>19</td>
<td>FT=SYNCRIA?/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>FT=TANZEUM?/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>21</td>
<td>FT=GSK 716155/(TI; AB) OR FT=GSK716155/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>22</td>
<td>FT=ALBUGON/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>23</td>
<td>ALBUMIN ?, GLP1/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>24</td>
<td>ALBUMIN ?, GLP 1/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

18 Der in die Suche eingeschlossene Release-Date-Bereich beginnt nach dem noch in die vorangegangene Suche eingeschlossenen Update der Datenbank und endet mit dem Zeitpunkt der Suche.

19 Eingegebenes Kommando: sbas CCTR93; RD>201406040404
### Medline – Recherche am 25.06.2014

<table>
<thead>
<tr>
<th>Suchbegriffe</th>
<th>Ergebnis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1. ME66</td>
<td>21493476</td>
</tr>
<tr>
<td>2. CT=DIABETES MELLITUS</td>
<td>79431</td>
</tr>
<tr>
<td>3. CT D DIABETES MELLITUS, TYPE 2</td>
<td>83061</td>
</tr>
<tr>
<td>4. ((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/(TI; AB)</td>
<td>11810</td>
</tr>
<tr>
<td>5. NIDDM/(TI; AB)</td>
<td>6798</td>
</tr>
<tr>
<td>6. ((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/(TI; AB)</td>
<td>82520</td>
</tr>
<tr>
<td>7. (T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/(TI; AB)</td>
<td>11037</td>
</tr>
<tr>
<td>8. (SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?./(TI; AB)</td>
<td>2763</td>
</tr>
<tr>
<td>9. STABLE DIABET?/(TI; AB)</td>
<td>114</td>
</tr>
<tr>
<td>10. ((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/UT</td>
<td>17</td>
</tr>
<tr>
<td>11. NIDDM/UT</td>
<td>11</td>
</tr>
<tr>
<td>12. ((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/UT</td>
<td>2466</td>
</tr>
<tr>
<td>13. (T2D OR T2DM OR DM2 OR DM 2)/UT</td>
<td>185</td>
</tr>
<tr>
<td>14. (SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?./UT</td>
<td>12</td>
</tr>
<tr>
<td>15. 2 TO 14</td>
<td>191009</td>
</tr>
<tr>
<td>16. CT=GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 AND FT=ALBUMIN</td>
<td>58</td>
</tr>
<tr>
<td>17. TE=ALBIGLUTIDIDE</td>
<td>16</td>
</tr>
<tr>
<td>18. CR=782500-75-8</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>19. FT=ALBIGLUTID?/(TI; AB)</td>
<td>40</td>
</tr>
<tr>
<td>20. FT=EPERZAN?/(TI; AB)</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>21. FT=SYNCRIA?/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>22. FT=TANZEUM?/(TI; AB)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>23. (GSK 716155 OR GSK716155)/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>24. FT=ALBUGON/(TI; AB)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>25. ALBUMIN ?, GLP1/(TI; AB)</td>
<td>1</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A
Stand: 29.09.2014
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Medline – Aktualisierungsrecherche am 21.07.2014

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Suchbegriffe</th>
<th>Ergebnis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>ME6621</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>CT=DIABETES MELLITUS</td>
<td>301</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>CT D DIABETES MELLITUS, TYPE 2</td>
<td>578</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/(TI; AB)</td>
<td>19</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>NIDDM/(TI; AB)</td>
<td>9</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/(TI; AB)</td>
<td>2302</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/(TI; AB)</td>
<td>567</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>(SLOW; MATURETY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?/(TI; AB)</td>
<td>32</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>STABLE DIABET?/(TI; AB)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/UT</td>
<td>1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

20 Der in die Suche eingeschlossene Release-Date-Bereich beginnt nach dem noch in die vorangegangene Suche eingeschlossenen Update der Datenbank und endet mit dem Zeitpunkt der Suche.

21 Eingegebenes Kommando: sbas ME66; RD>201406250141
<p>| | | |</p>
<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>11</td>
<td>NIDDM/UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>((\text{TYP#2 OR TYP#2 OR TYP#2 OR TYP#2 OR TYP#2 OR TYP#1}) AND (DIABET? OR DM))/UT</td>
<td>353</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>((\text{T2D OR T2DM OR DM2 OR DM 2])/UT</td>
<td>18</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>((\text{SLOW; MATURITY; ADULT; LATE}) # ONSET ?, DIABET?/UT</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>((2 \text{ TO } 14)</td>
<td>2846</td>
</tr>
<tr>
<td>16</td>
<td>(CT=\text{GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 AND FT=ALBUMIN}</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>17</td>
<td>(\text{TE=ALBIGLUTIDE}</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>18</td>
<td>(\text{CR=782500-75-8}</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>19</td>
<td>(\text{FT=ALBIGLUTID}?(\text{TI; AB})</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>(\text{FT=EPERZAN}?(\text{TI; AB})</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>21</td>
<td>(\text{FT=SYNCRIA}?(\text{TI; AB})</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>22</td>
<td>(\text{FT=TANZEUM}?(\text{TI; AB})</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>23</td>
<td>((\text{GSK 716155 OR GSK716155})/(\text{TI; AB})</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>24</td>
<td>(\text{FT=ALBUGON}(\text{TI; AB})</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>(\text{ALBUMIN}?, \text{GLP1}(\text{TI; AB})</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>26</td>
<td>(\text{ALBUMIN}?, \text{GLP 1}(/(\text{TI; AB})</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>27</td>
<td>(\text{ALBUMIN}?, \text{GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1}(/(\text{TI; AB})</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>28</td>
<td>(\text{FT=ALBIGLUTID}?(UT</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>29</td>
<td>(\text{FT=EPERZAN}?(UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>(\text{FT=SYNCRIA}?(UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>31</td>
<td>(\text{FT=TANZEUM}?(UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>32</td>
<td>((\text{GSK 716155 OR GSK716155})/UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>33</td>
<td>(\text{FT=ALBUGON}/UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>34</td>
<td>(\text{ALBUMIN}?, \text{GLP1}/UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>35</td>
<td>(\text{ALBUMIN}?, \text{GLP 1}/UT</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>36</td>
<td>(\text{ALBUMIN}?, \text{GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1}/UT</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>37</td>
<td>((16 \text{ TO } 36)</td>
<td>7</td>
</tr>
<tr>
<td>38</td>
<td>((15 \text{ AND } 37)</td>
<td>6</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**EMBASE - Recherche am 25.06.2014**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Datenbankname</th>
<th>EMBASE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Suchoberfläche</td>
<td>DIMDI Classic Search</td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>25.06.2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Zeitsegment</td>
<td>1974-2013 (Letztes Update: 25.06.2014)</td>
</tr>
<tr>
<td>Suchfilter</td>
<td>Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ((^*)Wong et al. 2006) – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Syntax.</td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Suchbegriffe</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>------------------------------------------------------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>EM74</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>CT=DIADETES MELLITUS</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>CT=NON INSULIN DEPENDENT DIABETES</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/(TI; AB)</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>NIDDM/(TI; AB)</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/(TI; AB)</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/(TI; AB)</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?./(TI; AB)</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>STABLE DIABET?/(TI; AB)</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>2 TO 9</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>CT=ALBIGLUTIDE</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>TE=ALBIGLUTIDE</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>DN=ALBIGLUTID?</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>DN=EPERZAN?</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>DN=SYNCRIA?</td>
</tr>
<tr>
<td>16</td>
<td>DN=TANZEUM?</td>
</tr>
<tr>
<td>17</td>
<td>DN=GSK 716155</td>
</tr>
<tr>
<td>18</td>
<td>DN=ALBUGON?</td>
</tr>
<tr>
<td>19</td>
<td>FT=ALBIGLUTID?/(TI; AB)</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>FT=EPERZAN?/(TI; AB)</td>
</tr>
<tr>
<td>21</td>
<td>FT=SYNCRIA?/(TI; AB)</td>
</tr>
<tr>
<td>22</td>
<td>FT=TANZEUM?/(TI; AB)</td>
</tr>
<tr>
<td>23</td>
<td>FT=GSK 716155/(TI; AB) OR FT=GSK716155/(TI; AB)</td>
</tr>
<tr>
<td>24</td>
<td>FT=ALBUGON?/(TI; AB)</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>ALBUMIN ?, GLP1./((TI; AB)</td>
</tr>
<tr>
<td>26</td>
<td>ALBUMIN ?, GLP 1/(TI; AB)</td>
</tr>
<tr>
<td>27</td>
<td>ALBUMIN ?, GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1/(TI; AB)</td>
</tr>
<tr>
<td>28</td>
<td>11 TO 27</td>
</tr>
<tr>
<td>29</td>
<td>10 AND 28</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>FT=RANDOM?/(TI; AB)</td>
</tr>
<tr>
<td>31</td>
<td>FT=PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)</td>
</tr>
<tr>
<td>32</td>
<td>FT=DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)</td>
</tr>
<tr>
<td>33</td>
<td>30 TO 32</td>
</tr>
<tr>
<td>34</td>
<td>29 AND 33</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Abbiglutid (Eperzan®)
**EMBASE – Aktualisierungsrecherche am 21.07.2014**

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Suchbegriffe</th>
<th>Ergebnis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>EM7423</td>
<td>--</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>CT=DIABETES MELLITUS</td>
<td>2338</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>CT=NON INSULIN DEPENDENT DIABETES</td>
<td>1170</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/(TI; AB)</td>
<td>15</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>NIDDM/(TI; AB)</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/(TI; AB)</td>
<td>1055</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/(TI; AB)</td>
<td>280</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?/.(TI; AB)</td>
<td>8</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>STABLE DIABET?/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>2 TO 9</td>
<td>3444</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>CT=ALBIGLUTIDE</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>TE=ALBIGLUTIDE</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>DN=ALBIGLUTID?</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>DN=EPERZAN?</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>DN=SYNCRIA?</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>16</td>
<td>DN=TANZEUM?</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>17</td>
<td>DN=GSK 716155</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>18</td>
<td>DN=ALBUGON?</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>19</td>
<td>FT=ALBIGLUTID?/(TI; AB)</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>FT=EPERZAN?/(TI; AB)</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>21</td>
<td>FT=SYNCRIA?/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>22</td>
<td>FT=TANZEUM?/(TI; AB)</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>23</td>
<td>FT=GSK 716155/(TI; AB) OR FT=GSK716155/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

---

22 Der in die Suche eingeschlossene Release-Date-Bereich beginnt nach dem noch in die vorangegangene Suche eingeschlossenen Update der Datenbank und endet mit dem Zeitpunkt der Suche.

23 Eingegebenes Kommando: sbas EM74;RD>201406250344
EMBASE Alert – Recherche am 25.06.2014

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Suchbegriffe</th>
<th>Ergebnis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>EA08</td>
<td>139381</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>UT=DIABETES</td>
<td>626</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>UT=DIABETES MELLITUS</td>
<td>377</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>NIDDM?/UT</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/UT</td>
<td>476</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/UT</td>
<td>15</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?/UT</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/(TI; AB)</td>
<td>11</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>NIDDM/(TI; AB)</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/(TI; AB)</td>
<td>1553</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/(TI; AB)</td>
<td>379</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?./(TI; AB)</td>
<td>22</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>STABLE DIABET?/(TI; AB)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>2 TO 14</td>
<td>2375</td>
</tr>
<tr>
<td>16</td>
<td>FT=ALBIGLUTID?/(TI; AB)</td>
<td>4</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### EMBASE Alert – Aktualisierungsrecherche am 21.07.2014

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Suchbegriffe</th>
<th>Ergebnis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>EA08²⁵</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>UT=DIABETES</td>
<td>187</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>UT=DIABETES MELLITUS</td>
<td>153</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/UT</td>
<td>2</td>
</tr>
</tbody>
</table>

²⁴ Der in die Suche eingeschlossene Release-Date-Bereich beginnt nach dem noch in die vorangegangene Suche eingeschlossenen Update der Datenbank und endet mit dem Zeitpunkt der Suche.

²⁵ Eingegebenes Kommando: sbas EA08; RD=201406250103
<p>| | | |</p>
<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>5</td>
<td>NIDDM?/UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/UT</td>
<td>174</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/UT</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?/UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>((NON-INSULIN DEPENDEN? OR NONINSULIN DEPENDEN?) AND DIABET?)/(TI; AB)</td>
<td>8</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>NIDDM/(TI; AB)</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>((TYP# 2 OR TYP#2 OR TYP# II OR TYP#II) AND (DIABET? OR DM))/(TI; AB)</td>
<td>594</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>(T2D OR T2DM OR T2 # DM OR DM2 OR DM 2)/(TI; AB)</td>
<td>168</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>(SLOW; MATURITY; ADULT; LATE) # ONSET ?, DIABET?./(TI; AB)</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>STABLE DIABET?/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>2 TO 14</td>
<td>876</td>
</tr>
<tr>
<td>16</td>
<td>FT=ALBIGLUTID?/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>17</td>
<td>FT=EPERZAN?/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>18</td>
<td>FT=SYNCRIA?/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>19</td>
<td>FT=TANZEUM?/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>(GSK 716155 OR GSK716155)/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>21</td>
<td>FT=ALBUGON?/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>22</td>
<td>ALBUMIN ?, GLP1/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>23</td>
<td>ALBUMIN ?, GLP 1/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>24</td>
<td>ALBUMIN ?, GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1/(TI; AB)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>ALBIGLUTID?/UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>26</td>
<td>EPERZAN?/UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>27</td>
<td>SYNCRIA?/UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>28</td>
<td>TANZEUM?/UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>29</td>
<td>(GSK 716155 OR GSK716155)/UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>ALBUGON?/UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>31</td>
<td>ALBUMIN ?, GLP1/UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>32</td>
<td>ALBUMIN ?, GLP 1/UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>33</td>
<td>ALBUMIN ?, GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1/UT</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>34</td>
<td>16 TO 33</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>35</td>
<td>15 AND 34</td>
<td>0</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Albiglutid (Eperzan®)  
Seite 71 von 119
Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ClinicalTrials.gov – Recherche am 22.07.2014

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienregister</th>
<th>clinicaltrials.gov</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Internetadresse</td>
<td><a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a></td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>22.07.2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Suchstrategie</td>
<td>Albiglutide OR Eperzan OR Syncria OR Tanzeum OR Albugon OR GSK716155 OR &quot;GSK 716155&quot;</td>
</tr>
<tr>
<td>Treffer</td>
<td>25</td>
</tr>
</tbody>
</table>

EU Clinical Trials Register – Recherche am 22.07.2014

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienregister</th>
<th>EU Clinical Trials Register</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Internetadresse</td>
<td><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a></td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>22.07.2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Suchstrategie</td>
<td>Albiglutide OR Eperzan OR Syncria OR Tanzeum OR Albugon OR GSK716155 OR &quot;GSK 716155&quot;</td>
</tr>
<tr>
<td>Treffer</td>
<td>8</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienregister</th>
<th>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Internetadresse</td>
<td><a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a></td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>22.07.2014</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### Suchstrategie A


| Treffer A | 3 |

### Suchstrategie B1


| Treffer B1 | 0 |

### Suchstrategie B2


| Treffer B2 | 0 |

### Suchstrategie B3


| Treffer B3 | 0 |

### Suchstrategie C


| Treffer C | 0 |

### Suchstrategie D1


| Treffer D1 | 2 |

### Suchstrategie D2


| Treffer D2 | 0 |

### Suchstrategie D3


---

*Albiglutid (Eperzan®)*
**International Clinical Trials Registry Platform Search Portal – Recherche am 31.07.2014**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienregister</th>
<th>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Internetadresse</td>
<td><a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a></td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>31.07.2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Suchstrategie A</td>
<td>albiglutid*</td>
</tr>
<tr>
<td>Treffer A</td>
<td>25 Studien (45 Datensätze)</td>
</tr>
<tr>
<td>Suchstrategie B</td>
<td>GSK716155 OR GSK 716155 OR GSK-716155</td>
</tr>
<tr>
<td>Treffer B</td>
<td>13 Studien (19 Datensätze)</td>
</tr>
<tr>
<td>Suchstrategie C</td>
<td>eperzan* OR syncria* OR tanzeum*</td>
</tr>
<tr>
<td>Treffer C</td>
<td>0 Studien (0 Datensätze)</td>
</tr>
<tr>
<td>Suchstrategie D</td>
<td>albugon*</td>
</tr>
<tr>
<td>Treffer D</td>
<td>0 Studien (0 Datensätze)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| Treffer Gesamtzahl | 38 Studien (64 Datensätze) (mit Duplikaten)  
25 Studien (ohne Duplikate) |

**GSK Clinical Trials Register – Recherche am 22.07.2014**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienregister</th>
<th>GSK Clinical Trials Register</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Internetadresse</td>
<td><a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/</a></td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>22.07.2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Kontrollrecherche</td>
<td>A-F [compound name] → albiglutide [compound name]</td>
</tr>
<tr>
<td>Treffer</td>
<td>31</td>
</tr>
</tbody>
</table>
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

**Ausschlussgrund: Sekundärpublikation ohne zusätzliche relevante Studien (n=16)**


**Ausschlussgrund: Konferenzabstrakt einer Sekundärpublikation (n=2)**


Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend
**Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)**

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

**Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-25: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – ClinicalTrials.gov

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Studien-ID¹ Studienbezeichnung</th>
<th>Referenz</th>
<th>Einschlusskriterium nicht erfüllt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>NCT00518115 GLP110125</td>
<td>1) Out-Patient Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Taking no Diabetes Medication or Metformin Only [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.06.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00518115">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00518115</a>.</td>
<td>E3, E6</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Albiglutid (Eperzan®)*
<table>
<thead>
<tr>
<th>Nummer</th>
<th>Identifier</th>
<th>Titel</th>
<th>URL</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>7</td>
<td>NCT01733758</td>
<td>A Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2 Dose</td>
<td><a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01733758">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01733758</a>.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>GLP113121</td>
<td>Levels of Albiglutide in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Mellitus (T2DM) [Online].</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>NCT01357850</td>
<td>A Multi-center, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety</td>
<td><a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357850">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357850</a>.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>GLP112670</td>
<td>of GSK716155 and Its Effects on Myocardial Metabolism, Myocardial</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>GLP114856</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>GLP114130 / HARMONY 8</td>
<td>Type 2 Diabetes With Renal Impairment [Online].</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>EUDRA-CT 2010-019777-15</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>CTRI/2010/091/001494</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nr.</td>
<td>Trial Identifier</td>
<td>GLP</td>
<td>EUDRA-CT</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>------------------</td>
<td>-----</td>
<td>----------</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>NCT01406262</td>
<td>GLP107085</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>NCT00839527</td>
<td>GLP112757 / HARMONY 5</td>
<td>EUDRA-CT 2008-007664-42</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>NCT00849056</td>
<td>GLP112755 / HARMONY 1</td>
<td>EUDRA-CT 2008-007662-37</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>NCT00849017</td>
<td>GLP112756 / HARMONY 2</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>NCT00976391</td>
<td>GLP108486</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Albiglutid (Eperzan®)**


<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EUDRA-CT 2009-015386-30</td>
<td>E2, E3</td>
</tr>
<tr>
<td>CTRI/2010/091/000071</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>16) NCT01128894</td>
<td>16)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP114179 / HARMONY 7</td>
<td>16)</td>
</tr>
<tr>
<td>EUDRA-CT 2010-019690-15</td>
<td>16)</td>
</tr>
<tr>
<td>CTRI/2010/091/001238</td>
<td>16)</td>
</tr>
<tr>
<td>16) NCT00537719</td>
<td>17)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP107030</td>
<td>17) Scintigraphy Study to Assess Gastric Emptying in Healthy Subjects Given GSK716155 or Placebo [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.05.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537719">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537719</a>.</td>
</tr>
<tr>
<td>17) NCT00354536</td>
<td>E1, E3</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP106073</td>
<td>E1, E3</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP108372</td>
<td>E3, E6</td>
</tr>
<tr>
<td>19) NCT00938158</td>
<td>20)</td>
</tr>
<tr>
<td>20) NCT00938158</td>
<td>E3, E5</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Albiglutid (Eperzan®)*
<table>
<thead>
<tr>
<th>Nr.</th>
<th>Studien-ID</th>
<th>Studien-ID-Code</th>
<th>Studienbeschreibung</th>
<th>URL</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>22</td>
<td>NCT00394030</td>
<td>GLP107724</td>
<td>Injection Site Study In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) And Healthy Volunteers</td>
<td>[Online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.05.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00394030">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00394030</a>.</td>
</tr>
<tr>
<td>24</td>
<td>NCT00838916</td>
<td>GLP112754 / HARMONY 4</td>
<td>A Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide in Patients With Type 2 Diabetes</td>
<td>[Online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838916">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838916</a>.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Es ist nicht nur die in diesem Studienregister genannte Studien-ID aufgeführt.*
Tabelle 4-26: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – EU Clinical Trials Register

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Studien-ID¹</th>
<th>Studienbezeichnung</th>
<th>Referenz</th>
<th>Einschlusskriterium nicht erfüllt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EUDRA-CT 2010-020352-59</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EUDRA-CT 2010-019777-15</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CTRI/2010/091/001494</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EUDRA-CT 2008-007664-42</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>CTRI/2009/091/000485</td>
<td>4)</td>
<td>NCT00849056</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>---</td>
<td>------------------</td>
<td>-----</td>
<td>----------------</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>EUDRA-CT 2008-007662-37</td>
<td></td>
<td>E2, E3</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>CTRI/2009/091/000484</td>
<td>5)</td>
<td>NCT00976391</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>EUDRA-CT 2009-015386-30</td>
<td></td>
<td>E2, E3</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>CTRI/2010/091/000071</td>
<td>6)</td>
<td>NCT01128894</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>EUDRA-CT 2010-019690-15</td>
<td></td>
<td>E2, E3</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>CTRI/2010/091/001238</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#</td>
<td>Studien-ID¹</td>
<td>Studienbezeichnung</td>
<td>Referenz²</td>
<td>Einschlusskriterium nicht erfüllt</td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>-------------</td>
<td>-----------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>----------------------------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>

¹ Es ist nicht nur die in diesem Studienregister genannte Studien-ID aufgeführt.

Tabelle 4-27: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – ICTRP

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Studien-ID¹</th>
<th>Studienbezeichnung</th>
<th>Referenz²</th>
<th>Einschlusskriterium nicht erfüllt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>35) Out-Patient Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NCT</td>
<td>GLP</td>
<td>Study Title</td>
<td>Clinical Trials Registry</td>
<td>URL</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>-------</td>
<td>-----------------------------------------------------------------------------</td>
<td>--------------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>NCT01733758 GLP113121</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>NCT01357850 GLP112670 EUDRA-CT 2010-020352-59</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>NCT01357889</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Albiglutid (Eperzan®)*
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|


<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Nr.</td>
<td>Studie</td>
<td>URL</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>--------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>59</td>
<td>Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con un fármaco activo y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad de la albiglutida administrada en combinación con metformina y glimepirida, en comparación con metformina más glimepirida y placebo y con metformina más glimepirida y pioglitazona en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2</td>
<td><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007664-42-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007664-42-ES</a></td>
</tr>
<tr>
<td>60</td>
<td>A Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes</td>
<td><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00839527">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00839527</a></td>
</tr>
<tr>
<td>61</td>
<td>A Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide in Subjects With Type 2 Diabetes</td>
<td><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000485">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000485</a></td>
</tr>
<tr>
<td>62</td>
<td>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Pioglitazone With or Without E2, E3</td>
<td><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00849056">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00849056</a></td>
</tr>
<tr>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>65)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>NCT00849017</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GLP112756 / HARMONY 2</td>
<td>Safety and Efficacy Study of Albiglutide in Type 2 Diabetes [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>66)</td>
<td>E1, E3</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>GLP108486 / HARMONY 6</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>EUDRA-CT 2009-015386-30</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>CTRI/2010/091/000071</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>


70) Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y controlado con tratamiento activo para determinar la seguridad y la eficacia de la albiglutida administrada en combinación con insulina glargina en comparación con la combinación de insulina glargina e insulina lispro preprandial en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2. A
<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>16 NCT01128894 GLP114179 / HARMONY 7 EUDRA-CT 2010-019690-15 CTRI/2010/091/001238</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| 74) A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to


<table>
<thead>
<tr>
<th>Nr.</th>
<th>TrialID</th>
<th>GLP-Nummer</th>
<th>Titel des Studienprotokolls</th>
<th>Vollständige URL</th>
<th>Zitationsfeldern</th>
<th>E1, E2, E3</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>22</td>
<td>NCT00394030</td>
<td>GLP107724</td>
<td>Injection Site Study In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) And Healthy Volunteers [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am</td>
<td></td>
<td>84)</td>
<td>E2, E3</td>
</tr>
<tr>
<td>ID</td>
<td>Description</td>
<td>URL</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>-------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>----------------------------------------------------------------------</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GLP107865</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GLP112754 / HARMONY 4</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EUDRA-CT 2008-007661-24</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>E2, E3</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>E2, E3</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NCT00838916</td>
<td>Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad a largo plazo de la albiglutida en comparación con la insulina en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NCT00838903</td>
<td>92) Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con un fármaco activo y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad de albiglutida administrada en combinación con metformina, en comparación con metformina más sitagliptina, metformina más glimepirida y metformina más placebo en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2 A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nr.</td>
<td>Titel</td>
<td>URL</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>--------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>93</td>
<td>Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con un fármaco activo y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad de albiglutida administrada en combinación con metformina, en comparación con metformina más sitagliptina, metformina más glimepirida y metformina más placebo en sujetos con diabetes mellitus de tipo 2</td>
<td><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-ES</a>.</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>94</td>
<td>A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus</td>
<td><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007660-41-GB</a>.</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Albiglutid (Eperzan®)**


1 Es ist nicht nur die in diesem Studienregister genannte Studien-ID aufgeführt.
2 Da das ICTRP Search Portal die Verwendung wenig komplexer Suchstrategien erfordert, wurden dort mehrere Teilsuchen durchgeführt, um alle fokussierten Suchterme abzufragen. Die Resultate dieser Teilsuchen überlappen partiell, was das Auftreten von Duplikaten im Gesamtergebnis zur Folge hat.

Tabelle 4-28: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – PharmNet.Bund

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Studien-ID¹</th>
<th>Studienbezeichnung</th>
<th>Referenz²</th>
<th>Einschluss-kriterium nicht erfüllt</th>
</tr>
</thead>
</table>

A Albigrutid (Eperzan®)
<table>
<thead>
<tr>
<th>Nr.</th>
<th>NCT/CTRI Number</th>
<th>EUDRA-CT Number</th>
<th>Study Information</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>HARMONY 8</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EUDRA-CT 2010-</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>019777-15</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CTRI/2010/091/001494</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>NCT00976391</td>
<td>GLP108486 /</td>
<td>A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide Administered in Combination With Insulin Glargine as Compared with the Combination of Insulin Glargine and Preprandial Lispro Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: PharmNet-bund.de. [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>HARMONY 6</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EUDRA-CT 2009-</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>015386-30</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CTRI/2010/091/000071</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>EUDRA-CT 2010-</td>
<td>GLP114130 /</td>
<td>A randomized, placebo, controlled clinical trial to evaluate cardiovascular outcomes after treatment with Exenatide Once Weekly in patients with type 2 diabetes mellitus [Online]. In: PharmNet-</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>021069-63</td>
<td>HARMONY 8</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EUDRA-CT 2010-</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>021069-63</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Es ist nicht nur die in diesem Studienregister genannte Studien-ID aufgeführt
2 Das Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund erfordert das Aufsplitten der geplanten Suchstrategie in mehrere Teilsuchen, da die vorgegebene Suchmaske nur eine bestimmte Anzahl von Suchtermen in einer Abfrage erlaubt. Die Resultate dieser Teilsuchen überlappen partiell, was das Auftreten von Duplikaten im Gesamtergebnis zur Folge hat.

Tabelle 4-29: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – GSK Clinical Study Register

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Studien-ID¹</th>
<th>Studienbezeichnung</th>
<th>Referenz</th>
<th>Einschluss-kriterium nicht erfüllt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>NCT00518115</td>
<td>GLP110125</td>
<td>103) A 16-Week, Parallel-Group, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Multiple Doses and Multiple Treatment Regimens of GSK716155, with Byetta as an Open Label Active Reference, in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 17.04.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/GLP110125#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/GLP110125#ps</a>.</td>
<td>E3, E6</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>NCT01733758</td>
<td>GLP113121</td>
<td>109) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Monotherapy Study to Determine the Efficacy and Safety of 2 Dose Levels of Albiglutide in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 05.12.2013 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113121#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113121#ps</a>.</td>
<td>E3</td>
</tr>
<tr>
<td>Nr.</td>
<td>NCT-Nr.</td>
<td>GLP-Nr.</td>
<td>HARMONY</td>
<td>EUDRA-CT</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>---------</td>
<td>---------</td>
<td>---------</td>
<td>----------</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>NCT01357889</td>
<td>GLP114856</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>GLP114856</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>NCT01098539</td>
<td>GLP114130 / HARMONY 8</td>
<td>EUDRA-CT 2010-019777-15</td>
<td>CTRI/2010/091/001494</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>NCT01406262</td>
<td>GLP107085</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>GLP107085</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>NCT00839527</td>
<td>GLP112757 / HARMONY 5</td>
<td>EUDRA-CT 2008-</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>GLP112757 / HARMONY 5</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>


10) A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Renal Impairment [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 02.08.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114130](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114130).

11) A Randomized, Double-blind, Parallel, Nested Crossover Study to Investigate the Effect of Albiglutide on Cardiac Repolarization (corrected QT Interval) Compared With Placebo in Healthy Male and Female Subjects: A Thorough ECG Study Employing Placebo, Albiglutide, and a Positive Control (Moxifloxacin) [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 05.01.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/107085](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/107085).

12) A Randomized, Double-blind, Placebo and Active-Controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide Administered in Combination With Metformin and Glimepiride Compared With Metformin Plus Glimepiride and Placebo and with Metformin plus Glimepiride and Pioglitazone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 29.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/10839527](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/10839527).
<table>
<thead>
<tr>
<th>Nr.</th>
<th>Identifikation</th>
<th>Titel der Studie</th>
<th>Zugriff</th>
<th>Quelle</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>13</td>
<td>NCT00849056</td>
<td>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Pioglitazone With or Without Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 29.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112755#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112755#ps</a>.</td>
<td>E2, E3</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>NCT00849017</td>
<td>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of Albiglutide Compared With Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 24.04.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112756#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112756#ps</a>.</td>
<td>E1, E3</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>NCT00976391</td>
<td>A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide Administered in Combination With Insulin Glargine as Compared with the Combination of Insulin Glargine and Preprandial Lispro Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 01.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/108486#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/108486#ps</a>.</td>
<td>E2, E3</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>16</td>
<td>NCT01128894</td>
<td>A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With</td>
<td>E2, E3</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GLP114179 / HARMONY 7</td>
<td>Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 27.06.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114179#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114179#ps</a>.</td>
<td>E2, E3</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>-----------------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>--------</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EUDRA-CT 2010-019690-15</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CTRI/2010/091/001238</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>17 NCT00259896 GLP105330</td>
<td>119) A randomized, open-label, placebo-controlled, repeat-dose study to assess the pharmacokinetics and pharmacodynamics of 5 micrograms exenatide administered subcutaneously twice daily for 7 days in healthy normal volunteers and in subjects with Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 31.05.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/GLP105330#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/GLP105330#ps</a>.</td>
<td>E2, E3</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>18 NCT00537719 GLP107030</td>
<td>120) A Single-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study in Healthy Men and Women to Determine the Effect of Single Subcutaneous Injections of GSK716155 on Gastric Emptying Time for Solid and Liquid Components of a Meal [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 31.05.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/GLP107030#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/GLP107030#ps</a>.</td>
<td>E1, E3</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>19 NCT00354536 GLP106073</td>
<td>121) A single-blinded randomized, placebo-controlled, staggered-parallel, escalating-dose study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injections of GSK 716155 in Subjects with type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 31.05.2012 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/GLP106073#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/GLP106073#ps</a>.</td>
<td>E2, E3</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>20 NCT01475734</td>
<td>122) A single-site, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, stepped glucose clamp study to assess the effects of albiglutide on counter-regulatory hormone responses and recovery from</td>
<td>E3, E6</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GLP108372</td>
<td>hypoglycemia in subjects with Type 2 diabetes mellitus. [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 29.05.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/108372#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/108372#ps</a>.</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NCT01077505 GLP107032</td>
<td>124) An open-label study to evaluate the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing Norethindrone and Ethinyl Estradiol when co-administered with GSK716155 in healthy adult female subjects [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 27.03.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/107032#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/107032#ps</a>.</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NCT00394030 GLP107724</td>
<td>125) An Open-Label, Randomized, Multi-Site Study to Assess the Pharmacokinetics of Single Subcutaneous Injections of 16mg and 64mg of GSK716155 Administered at Three Different Injection Sites in Adult Male and Female Subjects with Type 2 Diabetes and of Single Subcutaneous Injections of 16mg and 64mg of GSK716155 Administered in the Abdomen of Healthy, Normal Volunteers [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 05.09.2013 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/GLP107724#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/GLP107724#ps</a>.</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nr.</td>
<td>registrierungsnummer</td>
<td>Studienidentifikation</td>
<td>Studiendurchführung</td>
<td>Verweis</td>
</tr>
<tr>
<td>-----</td>
<td>----------------------</td>
<td>-----------------------</td>
<td>---------------------</td>
<td>---------</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>NCT00530309</td>
<td>GLP107865</td>
<td>Clinical assessment of GSK716155 for Type 2 Diabetes Mellitus - A Phase I/II study to investigate the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of GSK716155 in Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 20.03.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/GLP107865#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/GLP107865#ps</a>.</td>
<td>E3, E6</td>
</tr>
<tr>
<td>28</td>
<td>GLP105229</td>
<td></td>
<td>A double-blinded, randomized, placebo-controlled, staggered-parallel, escalating dose study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injections of GSK 716155 in healthy volunteers. [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 03.04.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/105229#rs">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/105229#rs</a>.</td>
<td>E1</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>NCT00838916</td>
<td>GLP112754 /</td>
<td>A randomized, open-label, parallel-group, multicenter study to determine the efficacy and long-term safety of albiglutide compared with insulin in subjects with type 2 diabetes mellitus. [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 13.02.2014 [Zugriff am 22.07.2014].</td>
<td>E2, E3</td>
</tr>
<tr>
<td>Studiendaten</td>
<td>Beschreibung</td>
<td>URL</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>-------------</td>
<td>-------------</td>
<td>-----</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>HARMONY 4</td>
<td>URL: <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112754#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112754#ps</a>.</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EUDRA-CT 2008-007661-24</td>
<td>A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Online]. In: GSK Clinical Study Register. 10.07.2014 [Zugriff am 22.07.2014]. URL: <a href="http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112753#ps">http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112753#ps</a>.</td>
<td>E2, E3</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NCT00838903</td>
<td>133)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GLP112753 / HARMONY 3</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EUDRA-CT 2008-007660-41</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Es ist nicht nur die in diesem Studienregister genannte Studien-ID aufgeführt.*
Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-30 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 4-30 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.
Tabelle 4-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Item*</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>2 b</td>
<td>Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>Methoden</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>Studiendesign</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>3a</td>
<td>Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>3b</td>
<td>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Auschlusskriterien), mit Begründung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>Probanden / Patienten</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4a</td>
<td>Ein-/Auschlusskriterien der Probanden / Patienten</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4b</td>
<td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>Interventionen</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>Zielkriterien</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>6a</td>
<td>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</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>6b</td>
<td>Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>Fallzahl</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>7a</td>
<td>Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>7b</td>
<td>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>8a</td>
<td>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>8b</td>
<td>Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>Randomisierung, Durchführung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Item</td>
<td>Charakteristikum</td>
<td>Studieninformation</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>------------------</td>
<td>--------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>Verblindung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>11a</td>
<td>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?</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>11b</td>
<td>Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>Statistische Methoden</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>12a</td>
<td>Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>12b</td>
<td>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>13a</td>
<td>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</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>13b</td>
<td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>Aufnahme / Rekrutierung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>14a</td>
<td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>14b</td>
<td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>a:</td>
<td>nach CONSORT 2010.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

*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 4-31 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: -

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Genaue Benennung der Quelle</th>
<th>Kürzel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

☐ ja  ☐ unklar  ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja  ☐ unklar  ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja  ☐ unklar  ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja  ☐ unklar  ☐ nein

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

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

☐ ja  ☐ nein

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

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

☐ niedrig  ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____________________

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

________________________________________________________________________

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

________________________________________________________________________

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

________________________________________________________________________

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

☐ ja ☐ nein

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

________________________________________________________________________

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

________________________________________________________________________