# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dulaglutid (Trulicity®)

# Lilly Deutschland GmbH

## Modul 4 A

Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn Metformin kontraindiziert ist oder nicht toleriert wird

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	14
4.2 Methodik	34
4.2.1 Fragestellung	34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	40
4.2.3 Informationsbeschaffung	43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	44
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen	
Studien	
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	51
4.2.5.3 Meta-Analysen	75
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	76
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	80
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	82
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden	
Arzneimittel	82
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden	
Arzneimittel	
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	94
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	98
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden	
Arzneimittel	99
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	101
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	
4.3.1.3.1 Endpunkte auf Ebene: Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene	
Lebensqualität und Sicherheit/Nebenwirkungen – RCT	
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT	
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT	
4.3.1.3.1.4 Sicherheit/Nebenwirkungen – RCT	162

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	180
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – Endpunkt "Blutglukosekontrolle –	
HbA <sub>1c</sub> -Wert"	182
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – Endpunkt "Veränderungen des	
Körpergewichts und des Body Mass Index (BMI)"	183
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten	4.05
Studien	
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	
4.3.2.1.3.1 <endpunkt xxx=""> – indirekte Vergleiche aus RCT</endpunkt>	
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	202
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte	202
vergleichende Studien	
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	
4.3.2.2.3.1 <endpunkt xxx=""> – nicht randomisierte vergleichende Studien</endpunkt>	203
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	204
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.1 Ergeoms der informationsbeschaffung – weitere Ontersuchungen	
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	
4.3.2.3.3.1 <endpunkt xxx=""> – weitere Untersuchungen</endpunkt>	
4.3.2.3.3.1 \Landpunkt xxx = wentere Untersuchungen	
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit	207
und Ausmaß	211
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer	
Zusatznutzen besteht	238
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und	
weiterer Untersuchungen	239
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da	
valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	239
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	240
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien	242
4.7 Referenzliste	
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern	256
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	
mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	258
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in	
Studienregistern)	
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	276

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A	Stand: 30.01.2015
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bede	eutsamem Zusatznutzen

### **Tabellenverzeichnis**

Seite
Tabelle 4-1: Nutzendimensionen und deren Operationalisierung in Studien zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung
Tabelle 4-3: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität –Blutglukosekontrolle – HbA <sub>1c</sub> -Wert
Tabelle 4-4: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Blutglukosekontrolle – Hb $A_{1c}$ -Wert: - Anteil der Patienten mit einem Hb $A_{1c}$ -Wert < 7 % und $\leq$ 6,5 %
Tabelle 4-5 Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen
Tabelle 4-6: Zusammenfassende Darstellung des medizinischen Zusatznutzens
Tabelle 4-7: Nutzendimensionen und deren Operationalisierung in Studien zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung
Tabelle 4-9: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage
Tabelle 4-10: Übersicht der Analyseansätze für dichotome Endpunkte
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I)
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II)
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (III)
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IV)
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I)	113
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II)	. 113
Tabelle 4-24: Operationalisierung von "Blutglukosekontrolle – HbA <sub>1c</sub> -Wert"	116
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Blutglukosekontrolle – HbA <sub>1c</sub> -Wert" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-26: Ergebnisse für "Blutglukosekontrolle – Veränderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes zum Ausgangswert" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-27: Ergebnisse für "Blutglukosekontrolle – Hb $A_{1c}$ -Wert: Anteil der Patienten mit einem Hb $A_{1c}$ -Wert < 7 %, Anteil der Patienten mit Hb $A_{1c}$ -Werten $\leq$ 6,5 %" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-28: Ergebnisse für "Blutglukosekontrolle – HbA <sub>1c</sub> -Wert –Studienabbrüche aufgrund "unzureichender glykämischer Kontrolle" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-29: Operationalisierung von "Veränderungen des Körpergewichtes und des Body Mass Index (BMI)"	126
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-31: Ergebnisse für "Veränderungen des Körpergewichtes" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-32: Ergebnisse für "Veränderungen des <i>Body Mass Index</i> (BMI)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-33: Operationalisierung von "Kardiovaskuläre Morbidität"	133
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Kardiovaskuläre Morbidität" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-35: Ergebnisse für "Kardiovaskuläre Morbidität" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-36: Operationalisierung von "Zerebrovaskuläre Morbidität"	138
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Zerebrovaskuläre Morbidität" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-38: Ergebnisse für "Zerebrovaskuläre Morbidität" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-39: Operationalisierung von "Vaskuläre nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrale Morbidität"	143
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Vaskuläre nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrale Morbidität" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-41: Ergebnisse für "Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-42: Operationalisierung von "Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL/IW-SP"	151

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL/IW-SP" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 152
Tabelle 4-44: Ergebnisse für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL/IW-SP" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 153
Tabelle 4-45: Operationalisierung von "Gesundheitsbezogene Lebensqualität – DTSQs und DSC-r"	. 157
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität – DTSQs und DSC-r" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 157
Tabelle 4-47: Ergebnisse für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität – DTSQ <sub>s</sub> und DSC-r" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4–48: Operationalisierung von "Sicherheit/Nebenwirkungen"	. 163
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Sicherheit/Nebenwirkungen" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-50: Ergebnisse für "Hypoglykämien" (Blutglukose < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 167
Tabelle 4-51: Ergebnisse für "Hypoglykämien" (Blutglukose ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 168
Tabelle 4-52: Ergebnisse für "Sicherheit/Nebenwirkungen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 169
Tabelle 4–53: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Blutglukosekontrolle – HbA <sub>1c</sub> -Wert"	. 182
Tabelle 4–54: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts"	. 183
Tabelle 4–55: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Veränderung des <i>Body Mass Index</i> (BMI)"	. 184
Tabelle 4-56: Ergebnisse für "Veränderung des <i>Body Mass Index</i> (BMI)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Ethnizität: lateinamerikanischer Herkunft/nicht lateinamerikanischer Herkunft	. 185
Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	. 200
Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	. 200
Tabelle 4-59: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	. 201
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <endpunkt xxx=""> in RCT für indirekte Vergleiche</endpunkt>	. 201
Tabelle 4-61: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	. 201
Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	. 203
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	. 204
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	. 204

Tabelle 4-65: Operationalisierung von < Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	206
Tabelle 4-66: Einstufung der Beleglage	209
Tabelle 4-67: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Blutglukosekontrolle – HbA <sub>1c</sub> -Wert	218
Tabelle 4-68: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Blutglukosekontrolle – Hb $A_{1c}$ -Wert: - Anteil der Patienten mit einem Hb $A_{1c}$ -Wert < 7 % und $\leq$ 6,5 %	219
Tabelle 4-69: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Blutglukosekontrolle – HbA <sub>1c</sub> -Wert – Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle	220
Tabelle 4-70: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Veränderungen des Körpergewichtes	221
Tabelle 4-71: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Veränderungen des BMI	221
Tabelle 4-72 Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Kardiovaskuläre Morbidität	222
Tabelle 4-73 Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Zerebrovaskuläre Morbidität	222
Tabelle 4-74 Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität	223
Tabelle 4-75 Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL/IW-SP	225
Tabelle 4-76 Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – DTSQ <sub>s</sub> und DSC-r	225
Tabelle 4-77 Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämien ( <i>cut-off</i> : ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L))	226
Tabelle 4-78 Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämien ( <i>cut-off:</i> < 54 mg/dL (3,9 mmol/L))	228
Tabelle 4-79 Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen	230
Tabelle 4-80: Zusammenfassende Darstellung des medizinischen Zusatznutzens	
Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	238
Tabelle 4-82: Liste für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien	
Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie H9X-MC-GBDC	
Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie H9X-MC-GBDC	
Studio 11/21 IIIC ODDC	<i>-11</i>

### Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <endpunkt xxx=""> aus RCT; <zu arzneimittel="" bewertendes=""> versus <vergleichstherapie></vergleichstherapie></zu></endpunkt>	123
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <endpunkt xxx=""> aus RCT; <zu arzneimittel="" bewertendes=""> versus <vergleichstherapie></vergleichstherapie></zu></endpunkt>	131
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <endpunkt xxx=""> aus RCT; <zu arzneimittel="" bewertendes=""> versus <vergleichstherapie></vergleichstherapie></zu></endpunkt>	136
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <endpunkt xxx=""> aus RCT; <zu arzneimittel="" bewertendes=""> versus <vergleichstherapie></vergleichstherapie></zu></endpunkt>	141
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <endpunkt xxx=""> aus RCT; <zu arzneimittel="" bewertendes=""> versus <vergleichstherapie></vergleichstherapie></zu></endpunkt>	149
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <endpunkt xxx=""> aus RCT; <zu arzneimittel="" bewertendes=""> versus <vergleichstherapie></vergleichstherapie></zu></endpunkt>	154
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für <endpunkt xxx=""> aus RCT; <zu arzneimittel="" bewertendes=""> versus <vergleichstherapie></vergleichstherapie></zu></endpunkt>	161
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für <endpunkt xxx=""> aus RCT; <zu arzneimittel="" bewertendes=""> versus <vergleichstherapie></vergleichstherapie></zu></endpunkt>	178
Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie H9X-MC-GBDC	275

### Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlussgrund
ACC	American College of Cardiology
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Control-led Evaluation
AHA	American Heart Association
ALT	Alanin-Transaminase
ANCOVA	Analysis of Covariance
APPADL	Ability to Perform Physical Activities of Daily Living
ARD	Absolute Risikodifferenz
AWARD-3	Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-3
AWARD-4	Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-4
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CEC	Clinical Event Classification
CINAHL	Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CrCl	Creatinine Clearance
СТ	Computer Tomogramm
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dL	Deziliter
DMP	Disease-Management-Programm
DSC-r	Diabetes Symptoms Checklist–revised
DTSQc	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version
DTSQs	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status version
Dula	Dulaglutide
EASD	European Association for the Study of Diabetes
ED	Einzeldosis
EKG	Elektrokardiogramm

Abkürzung	Bedeutung
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
ERB	Ethical Review Board
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FSG	Fasting Serum Glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GI	Gastrointestinaltrakt
GLP-1	Glucagon-like-peptide 1
GLP-1 RA	Glucagon-like-petide 1 Rezeptor Agonist
HbA <sub>1c</sub>	Glykiertes Hämoglobin
HDL-C	High-Density-Lipoprotein cholesterol
HLT	High Level Terms
HOMA2-%B	Homeostasis Model Assessment 2 steady-state Beta(β)-cell function
HOMA2-%S	Homeostasis Model Assessment 2 steady state insulin sensitivity
ICF	Informed Consent Form
ICTRP	International Clinical Trials Registry Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IW-SP	Impact of Weight on Self-Perception
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
L	Liter
LBSS	Low Blood Sugar Survey
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein cholesterol
LKW	Lastkraftwagen
LOCF	Last Observation Carried Forward
LV30	30 Days after Last Study Visit
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MEN	Multiple endokrine Neoplasie

Abkürzung	Bedeutung
mg	Miligramm
min	Minute
MMRM	Repeated-Measurements Modell
MRI	Magnetresonanz Darstellung
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n.b.	nicht berechenbar
NEC	Not Elsewhere Classified
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orales Antidiabetikum
OAM	Orale antihyperglykämische Medikamente
OR	Odds Ratio
Peto's OR	Peto Odds Ratio
pg	Pikogramm
PP	Per-Protocol Population
PRO	Patient Reported Outcomes
PT	Preferred Terms
q. AM	quaque AM (1x morgens)
q. d.	quaque die (1x täglich)
q. PM	quaque PM (1x abends)
QTcF	Fridericia's correction for QT
q. wk.	1x wöchentlich
RCT	Randomized Controlled Trial
REML	Restricted Maximum Likelihood
RET	Rearranged During Transfection
REWIND	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes
RR	Relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
SAP	Statistical Analysis Plan
s. c.	subcutaneous (subkutan)
SD	Standard Deviation
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMBG	Self-Monitoring of Blood Glucose
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events
tgl.	täglich
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TOS	The Obesity Society
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TZD	Thiazolinedion
U	Unit
UE	Unerwünschte Ereignisse
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
ULN	Upper Limit of Normal
V	Visit
VADT	Veteran Affairs Diabetes Trial
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
Wo.	Woche
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

#### Zusammenfassung:

Für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg wird basierend auf einer direkt vergleichenden Studie gegenüber der Studienvergleichstherapie Metformin ein *geringer Zusatznutzen* festgestellt. Die Nutzenbewertung erfolgte aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien losgelöst von Sulfonylharnstoff.

Dieser Zusatznutzen zeigt sich durch die statistisch signifikant bessere Blutglukosekontrolle durch die Behandlung mit Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) im Vergleich zur gewählten Studienvergleichstherapie Metformin. Hierbei wurde eine statistisch signifikant bessere Blutglukosekontrolle durch die Behandlung mit Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) im Vergleich zur gewählten Studienvergleichstherapie Metformin festgestellt. Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) führt zu einer statistisch signifikant stärkeren Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes ohne erhöhte Rate an Hypoglykämien und bewirkt, dass ein statistisch signifikant größerer Patientenanteil einen HbA<sub>1c</sub>-Wert innerhalb des Zielkorridors erreicht. Dabei kommt es unter der Behandlung mit Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg), wie auch unter Metformintherapie zu einer mittleren Reduktion des Körpergewichtes der Patienten.

Unter Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) konnte im Vergleich zu Metformin kein erhöhtes Schadenspotenzial beobachtet werden, welches eine Herabstufung des Zusatznutzens bedingen könnte.

Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) führt gegenüber der gewählten Studienvergleichstherapie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung patientenrelevanter Ziele der Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus in Abwesenheit eines erhöhten Schadenspotenzials.

#### **Fragestellung**

Es soll der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen gem. § 35a SGB V von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) (nach *World Health Organization* (WHO) Diagnosekriterien), die durch Diät und Bewegung allein bzw. unter der zusätzlichen Therapie mit einem oralen Antidiabetikum keine ausreichende Blutglukosekontrolle zeigen, bewertet werden.

Untersucht und bewertet wurden patientenrelevante Endpunkte randomisierter kontrollierter Studien (*Randomized Controlled Trails*, RCT) im Anwendungsgebiet.

Die Bewertung erfolgt in den Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität* und *Lebensqualität* sowie *Sicherheit/Nebenwirkungen* auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien (*Rand-omised Controlled Trials*, RCT) im Anwendungsgebiet. Untersucht wurden patientenrelevante klinische Endpunkte, mit denen diese Kategorien in den zur Bewertung herangezogenen Studien operationalisiert wurden.

Tabelle 4-1: Nutzendimensionen und deren Operationalisierung in Studien zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität <sup>*</sup>	
Morbidität	
	$Blutglukosekontrolle-HbA_{1c}\text{-}Wert$
	Veränderung des $HbA_{1c}$ -Wertes im Vergleich zum Ausgangswert
	Anteil der Patienten mit $HbA_{1c} < 7$ %, Anteil der Patienten mit $HbA_{1c} \le 6,5$ % Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle##
	Veränderungen des Körpergewichtes und des Body Mass Index (BMI)
	kardiovaskuläre Morbidität**
	nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Hospitalisierung auf-grund instabiler Angina oder Herzinsuffizienz, Koronarinterventionen (wie: koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinterventionen)) und kardiovaskuläre Todesfälle wurden von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise evaluiert und ggfs. bestätigt.
	zerebrovaskuläre Morbidität <sup>***</sup>
	zerebrovaskuläre Ereignisse, wie das Auftreten eines Schlaganfalls oder transiente ischämische Ereignisse, wurden von einem unabhängigen verblindeten externen Sachverständigenkomitee evaluiert und ggfs. bestätigt. Weitere zerebrovaskuläre Ereignisse wurden entsprechend der T2DM relevanten MedDRA Terms aus den verschiedenen SOC dargestellt.
	vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität $^{\#}$
Gesundheitsbezogene Lebensqualitä	t
	Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (APPADL)/
	Impact of Weight on Self-Perception (IW-SP)
	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status (DTSQ <sub>s</sub> ) und Diabetes Symptoms Checklist–revised (DSC-r)

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

Nutzendimension	Endpunkte
Sicherheit/Nebenwirkungen	
	Hypoglykämien
	(Gesamtrate der Hypoglykämien, bestätigte symptomatische, asymptomatische, nächtliche, nicht-nächtliche und schwere Hypoglykämien, jeweils dargestellt als Anteil Patienten mit ≥1 entsprechenden hypoglykämischen Episode)
	Todesfälle
	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit $\geq 1~\mathrm{SUE}$
	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit $\geq 1$ UE
	UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten
	Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod
	Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
	Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
	Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse ###

<sup>\*</sup> Erhebung im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

# Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse . Berichtete Ereignisse wurden entsprechend der standardisiert nach MedDRA Version 15.0 kodierten und T2DM SMQ bezogenen *Preferred Terms* für vaskuläre nicht-kardiale, nicht-zerebrale Morbidität, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen können, berücksichtigt. Entsprechende Ereignisse wurden dabei unter den *SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Infektionen, operative Eingriffe, Erkrankungen des Auges, Erkrankungen der Niere* und *Untersuchungen* gelistet.

## Beendigung der Studienteilnahme oder Studienmedikation aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle definiert als Hyperglykämie, inadäquater therapeutischer Antwort, inadäquater glykämischer Kontrolle, erhöhtem  $HbA_{1c}$  oder erhöhten Blutglukosespiegel.

### Als Ereignisse von besonderem Interesse wurden Neoplasien der Schilddrüse berücksichtigt.

APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; BMI: Body Mass Index; DSC-r: Diabetes Symptoms Checklist–revised; DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; HbA<sub>1c</sub>-Wert: glykiertes Hämoglobin; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

<sup>\*\*</sup> Erhebung im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen, Patienten mit tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen).

<sup>\*\*\*</sup> Erhebung im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse nach SOC Erkrankungen des Nervensystems

#### **Datenquellen**

Zur Identifizierung von relevanten klinischen Studien von Dulaglutid im Anwendungsgebiet wurden verschiedene Datenquellen bei der Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen waren interne Informationssysteme und Datenbanken von *Eli Lilly and Company*. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MED-LINE, EMBASE und den *Cochrane*-Datenbanken durchgeführt.

Es wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt. Diese erfolgte in den öffentlich verfügbaren Studienregistern *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov), *EU Clinical Trials Register* (www.clinicaltrialsregister.eu), der Datenbank zu in Deutschland genehmigten klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln *PharmNetBund* (www.pharmnet-bund.de) und dem *International Clinical Trials Registry Platform* Suchportal der WHO (ICTRP Search Portal; www.who.int/ictrp).

#### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Einschlusskriterien		Details
E1	Studienpopulation	erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus (nach WHO Diagnosekriterium), die trotz Diät und Bewegung und Behandlung mit glukosesenkenden Mitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen.
E2	Intervention	Monotherapie mit Dulaglutid (0,75/1,5 mg/Woche)
E3	Vergleichstherapie	Monotherapie mit Metformin
E4	Endpunkte	mindestens einer der in Tabelle 4-1 genannten patientenrelevanten Endpunkte
E5	Studientyp	RCT
E6	Studiendauer	≥ 24 Wochen
E7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt $^{\ast}$
Aussc	hlusskriterien	Details
A1	Studienpopulation	Patienten mit anderen Diabetes-Typen und behandlungsnaive Patienten mit Typ 2 Diabetes
A2	Intervention	Therapieregime außerhalb der Zulassung von Dulaglutid bezogen auf das Anwendungsgebiet
A3	Vergleichstherapie	andere Kombinationstherapien oder Monotherapien
A4	Endpunkte	keiner der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte berichtet
A5	Studientypen	nichtrandomisierte Studien, Review-Artikel, Case Reports
A6	Studiendauer	< 24 Wochen
A7	Publikationstyp	kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONS-ORT-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen

\*Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. *clinicaltrials.gov*) können ebenfalls berücksichtigt werden

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomized Controlled Trails (Randomisierte kontrollierte Studie); WHO: World Health Organization;

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der Informationen aus Studienprotokoll, -bericht und/ oder adäquater Publikationen.

Die Bewertung der Aussagekraft erfolgte in zwei Schritten. Zuerst wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht (Anhang 4-A, Anhang 4-F). In die Beurteilung sind Aspekte der Studienmethodik, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung der Studienteilnehmer und Behandler, aber auch Verzerrungen bei der Berichterstattung und das Vorhandensein anderer verzerrender Aspekte eingeflossen. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einstufung als *niedrig* wurde vorgenommen, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erschien und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren.

Im nachfolgenden Schritt wurde das Verzerrungspotenzial und damit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt. Hierbei wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, Berichterstattung, Umsetzung des *Intention-to-Treat-*(ITT) Prinzips und ergebnisgesteuerte Berichterstattung berücksichtigt sowie die Behandlung fehlender Werte und *Drop-outs*. Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für Verzerrungen vorlagen, bei deren Behebung die Aussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert werden würde. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als *hoch* führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Es wurde mit der Studie H9X-MC-GBDC bzw. AWARD-3 (*Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-3*) eine Studie identifiziert und zur Nutzenbewertung herangezogen. Diese wurde anhand des CONSORT-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem *Flow-Chart* dargestellt (Anhang 4-E). In diesem Rahmen erfolgte eine Deskription von Studienziel, Methodik (Design, Charakteristika der Studienteilnehmer, Intervention(en), Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz (*Allocation Concealment*), Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung). Studienprotokoll, Studienbericht und Publikation bildeten die Bewertungsgrundlage.

Die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen patientenrelevanten Endpunkte wurden den in der Verfahrensordnung vorgegebenen Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit/Nebenwirkungen zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Ergänzend wurden Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus Subgruppenanalysen dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.2).

Auf Endpunktebene erfolgte eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise, mit einer Einstufung in die Kategorien Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt (Abschnitt 4.2.4).

Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens gegenüber dem Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung wird gemäß G-BA VerfO wie folgt quantifiziert:

- 1. Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.
- 2. Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.
- 3. Ein geringer Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen. Verringerung der Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts, BMI können beispielsweise als geringer Zusatznutzen betrachtet werden.
- 4. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.
- 5. Es ist kein Zusatznutzen belegt.
- 6. Der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage nur einer klinischen Studie erfolgte.

Jeder in der Nutzen- bzw. Zusatznutzenbeurteilung betrachtete Endpunkt wurde als patientenrelevant eingestuft (Abschnitt 4.2.5.2).

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt anhand des  $Odds\ Ratio\ (OR)$ , des relativen Risikos (RR) und der absoluten Risikodifferenz (ARD) dargestellt. Bei Ereignishäufigkeiten  $\leq 1$ % in einem der Behandlungsarme wurde anstelle des relativen Risikos das  $Peto-Odds\ Ratio\ (Peto-OR)$  berechnet. Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwertdifferenzen oder standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) berechnet und angegeben.

#### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Um Alternativen für eine medikamentöse Intervention zu evaluieren, falls diese kontraindiziert ist oder nicht toleriert wird, müssen zunächst Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen direkt miteinander verglichen werden. Daher lässt sich nur im direkten Vergleich von Dulaglutid gegenüber Metformin überprüfen, ob die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Dulaglutid gegenüber Metformin mindestens gleichwertig sind. Ein solcher Vergleich im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie ist daher nur in einer Population möglich, für die beide Interventionen prinzipiell infrage kommen, da ansonsten eine Randomisierung und ein direkter Vergleich nicht möglich wären. Diese direkte Vergleichsstudie mit Metformin wurde daher herangezogen, um Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid zu evaluieren und als mögliche Alternativtherapie für Patienten zu bewerten, für die Metformin kontraindiziert ist oder die diese Therapie nicht tolerieren.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Dulaglutid als Monotherapie wird durch die detaillierte Darstellung der direkt vergleichenden Studie AWARD-3 (H9X-MC-GBDC) gegenüber Metformin (Abschnitt 4.3.1.) evidenzbasiert dargelegt.

Die Studie AWARD-3 sowie das zugehörige Studienprotokoll und Studienbericht dienten als Grundlage zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens. Die Bewertung erfolgte unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Lebensqualität* und *Sicherheit/Nebenwirkungen*. Diese wurden anhand der patientenrelevanten Studienendpunkte operationalisiert.

Die dargestellten Ergebnisse stellen den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Dulaglutid heraus. Auf der Basis dieser Ergebnisse lässt sich Dulaglutid als Alternative zu einer Therapie mit Meformin bestätigen, wenn die Erstlinientherapie Metformin nicht toleriert wird oder kontraindiziert ist. Daher ist Dulaglutid als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus (nach World Health Organization (WHO) Diagnosekriterien) indiziert, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist und durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf einer direkt vergleichenden RCT. AWARD-3 vergleicht Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg/Woche mit Metformin. Die Bewertungsgrundlage entspricht der Evidenzstufe Ib (gem. § 35a Absatz 1 SGB V).

#### Mortalität:

Da Mortalität nicht als primärer oder sekundärer Studienendpunkt vorgesehen war und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht wurde, wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als Annäherung zur Beurteilung dieses patientenrelevanten Endpunktes erfasst. Es kam im gesamten Studienverlauf von A-WARD-3 zu keinen Todesfällen (Tabelle 4-52).

#### Morbidität:

#### Blutglukosekontrolle:

Das Ausmaß der Blutglukosekontrolle wurde durch den  $HbA_{1c}$ -Wert und dessen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert operationalisiert. Die Senkung des  $HbA_{1c}$  ist sowohl von unmittelbarer als auch mittelbarer klinischer Relevanz. Bereits eine Reduktion des  $HbA_{1c}$ -Wertes um 1 % ist mit einer signifikanten Reduktion diabetesassoziierter Risiken (z. B. hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität, Mortalität) verbunden (1).

Eine normnahe, dabei aber den individuellen Patientenzielen angepasste Einstellung der Blutglukosewerte ist eines der zentralen Ziele der Diabetestherapie. In der NVL wird als Behandlungsziel ein HbA<sub>1c</sub>-Wert zwischen 6,5 und 7,5 % genannt (2), Werte im Bereich von 6,5 % sollten nur dann angestrebt werden, wenn sie ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme erreichbar sind. Da aufgrund des Wirkmechanismus unter Dulaglutid nur wenige Hypoglykämien und ein eher gewichtsreduzierender Effekt erwartet wird, wurde der Anteil der Patienten ausgewertet, die unter dieser Monotherapie einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7 % bzw. einen Wert von 6,5 % oder darunter erreichten. Diese Therapieziele nehmen auch in internationalen klinischen Leitlinien zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus eine entsprechend zentrale Stellung ein (3). Im Einzelfall sollen sich gem. NVL die Zielwerte aber immer auch an dem klinischen Bild und den Bedürfnissen des Patienten orientieren.

Neben der Veränderung des  $HbA_{1c}$ -Wertes wurde daher auch das Erreichen eines  $HbA_{1c}$ -Werts von < 7% oder  $\le 6,5$ % ausgewertet. Als Hinweis auf die Blutglukosekontrolle wurden außerdem Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle ausgewertet.

#### Blutglukosekontrolle – HbA<sub>1c</sub>-Wert:

Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zum Ausgangswert

Zum Zeitpunkt 26 Wochen waren Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg sowie zum Zeitpunkt 52 Wochen Dulaglutid 1,5 mg in Bezug auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert gegenüber Metformin statistisch signifikant überlegen (Tabelle 4-3). Unter Dulaglutid wurde zum Zeitpunkt 26 Wochen eine signifikant größere Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber dem Ausgangswert (HbA<sub>1c</sub>-Veränderung zum Ausgangswert, Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Metformin: 0,71 %/0,78 %/0,56 %) im Vergleich zu Metformin erreicht. Zum Zeitpunkt 52 Wochen nahm der HbA<sub>1c</sub>-Wert im Vergleich zum Ausgangswert unter Dulaglutid 0,75 mg im Mittel um 0,55% ab und unter Dulaglutid 1,5 mg konnte eine mittlere HbA<sub>1c</sub>-Reduktion von 0,70 % erzielt werden, während diese für Metformin bei nur 0,51 % lag. Der Unterschied der HbA<sub>1c</sub>-Senkung im Vergleich zu Metformin war für Dulaglutid 1,5 mg zu beiden Zeitpunkten und für Dulaglutid 0,75 mg zum Zeitpunkt 26 Wochen statistisch signifikant. Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells zeigte konsistente Ergebnisse (Tabelle 4-26).

Bezüglich der Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zum Ausgangswert zeigte sich ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Studienvergleichstherapie.

Tabelle 4-3: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Blutglukosekontrolle – HbA<sub>1c</sub>-Wert

Intervention	MWD % [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens		
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	gegenüber Metformin°			
Blutglukosekontrolle – HbA 26/52 Wochen	$\Lambda_{1c}$ -Wert: Veränderung des Hb $\Lambda_{1c}$ -Wertes zu	m Ausgangswert zum Zeitpunkt		
Dulaglutid 0,75 mg $^{\circ}$	-0,15 [-0,29; -0,01]; 0,020/ -0,04 [-0,20; 0,12]; 0,299	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen		
Dulaglutid 1,5 mg $^{\circ}$	-0,22 [-0,36; -0,08]; 0,001/ -0,19 [-0,35; -0,02]; 0,012	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen		
HbA <sub>1c</sub> -Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; MWD: Mittelwertsdifferenz				
Quelle: Studienbericht AWARD-3 (4) Tabelle GBDC.11.3, 11.4., 11.5, 14.20				

Anteil Patienten mit einem  $HbA_{1c}$ -Wert von  $< 7 \% bzw. \le 6.5 \%$ :

Dulaglutid führte sowohl unter Berücksichtigung eines HbA $_{1c}$ -Zielwertes von unter 7 % sowie  $\leq$  6,5 % bei mehr Patienten (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Metformin: 26 Wochen: 62,6/61,5/53,6 %; 52 Wochen: 53,2/60,0/48,3 %) zu einem HbA $_{1c}$ -Wert in dem empfohlenen Bereich der glykämischen Einstellung. Die Ergebnisse für Dulaglutid 0,75 mg waren diesbezüglich zum Zeitpunkt 26 Wochen statistisch signifikant und zum Zeitpunkt 52 Wochen numerisch gegenüber Metformin überlegen. Unter der Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg erreichte zum Zeitpunkt 26 Wochen numerisch ein größerer Anteil der Patienten einen HbA $_{1c}$ -Wert unterhalb von 7 %, während zum Zeitpunkt 52 Wochen der Anteil der Patienten mit einem entsprechenden HbA $_{1c}$ -Wert statistisch signifikant besser war, verglichen mit Metformin. Unter Berücksichtigung des Zielwerts von  $\leq$  6,5 % wurde unter Dulaglutid 1,5 mg zu beiden Zeitpunkten bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Metformin: 26 Wochen: 40,0/46,0/29,8 %; 52 Wochen: 34,7/42,3/28,3 %) ein HbA $_{1c}$ -Wert bis zu 6,5% erzielt (Tabelle 4-4).

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert unterhalb von 7 % bzw.  $\leq$  6,5 % zeigte sich ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Studienvergleichstherapie.

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

Tabelle 4-4: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Blutglukosekontrolle – HbA<sub>1c</sub>-Wert: - Anteil der Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert < 7 % und  $\leq$  6,5 %

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	gegenüber Metformin			
Anteil Patienten der mit einen	n HbA <sub>1c</sub> -Wert < 7 % zum Zeitpun	kt 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	1,45 [1,027; 2,054]; 0,035/ 1,22 [0,865; 1,712]; 0,259	1,17 [1,011; 1,352]; 0,035/ 1,10 [0,931; 1,303]; 0,259	0,091 [0,007; 0,174]; 0,043/ 0,049 [-0,036; 0,134] 0,297	Hinweis auf einen geringen Zusatz- nutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	1,38 [0,980; 1,956]; 0,065/ 1,61 [1,138; 2,265]; 0,007	1,15 [0,991; 1,330]; 0,065/ 1,24 [1,060; 1,456]; 0,007	0,079 [-0,005; 0,163]; 0,079/ 0,117 [0,033; 0,201]; 0,009	Hinweis auf einen geringen Zusatz- nutzen
Anteil Patienten der mit einen	n Anteil Patienten mit HbA <sub>1c</sub> -Wert	t ≤ 6,5 % zum Zeitpunkt 26/52 Woch	en	
Dulaglutid 0,75 mg°	1,57 [1,095; 2,250]; 0,014/ 1,35 [0,932; 1,946]; 0,112	1,34 [1,059; 1,700]; 0,014/ 1,23 [0,953; 1,580]; 0,112/	0,102 [0,021; 0,183]; 0,018/ 0,064 [-0,015; 0,143]; 0,135	Hinweis auf einen geringen Zusatz- nutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	2,01 [1,405; 2,871]; < 0,001/ 1,85 [1,292; 2,663]; < 0,001	1,54 [1,232; 1,936]; < 0,001/ 1,49 [1,177; 1,894]; < 0,001	0,162 [0,081; 0,244]; < 0,001 0,140 [0,059; 0,220]; 0,001	Hinweis auf einen geringen Zusatz- nutzen
ARD: absolute Risikodifferenz; HbA <sub>1c</sub> -Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko				

Quelle: (4)Studienbericht AWARD-3, Tabelle GBDC.11.6. (5) post-hoc Analysen AWARD-3, Tabelle DE.1.1.1a1 – h2

Dulaglutid (Trulicity®) Seite 25 von 295 Anzahl Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Darüber hinaus beendeten nur wenige Patienten in allen drei Behandlungsgruppen die Studie aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle und es ergaben sich in Bezug auf diesen patientenrelevanten Endpunkt Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle für Dulaglutid im Vergleich zur Therapie mit Metformin ähnliche Ergebnisse (Tabelle 4-28).

Bezüglich der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle zeigte sich daher *kein Hinweis auf einen Zusatznutzen* von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Studienvergleichstherapie.

#### Änderungen des Körpergewichtes und des Body Mass Index (BMI):

Auch im Hinblick auf Veränderungen des Körpergewichts und des BMI zeigte sich ein vergleichbar positiver Effekt (Dulaglutid 1,5 mg) im Vergleich zu Metformin (Tabelle 4-31, Tabelle 4-32)

Bezüglich der Änderung des Körpergewichtes und des BMI zeigte sich daher *kein Hinweis auf einen Zusatznutzen* von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Studienvergleichstherapie.

#### Kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und vaskuläre Morbidität:

Kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und andere vaskuläre Ereignisse wurden als Näherung zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte bezüglich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bzw. der zerebrovaskulären und vaskulären Morbidität und Mortalität verwendet. Dulaglutid ist nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären/zerebrovaskulären/vaskulären Risiko verbunden (Tabelle 4-35, Tabelle 4-38, Tabelle 4-41).

Hinsichtlich der kardiovaskulären, zerebrovaskulären sowie der nichtkardialen, nichtzerebralen vaskulären Morbidität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dulaglutid (0,75 mg und 1,5 mg) und der Studienvergleichstherapie. Daher ergibt sich zum jetzigen Zeitpunkt für diesen Zielparameter *kein Hinweis auf einen Zusatznutzen* von Dulaglutid.

Daten zur kardiovaskulären Sicherheit werden mit Abschluss der REWIND-Studie etwa zu Beginn 2019 erwartet.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Als *Patient Reported Outcomes* wurden in der AWARD-3 Studie die Fähigkeit der Patienten, körperliche Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen (APPADL), der Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung der Patienten (IW-SP) Veränderungen der Zufriedenheit mit der Medikation, der wahrgenommenen Häufigkeit von Hyperglykämien und der wahrgenommenen Häufigkeit von Hypoglykämien (DTSQs) sowie die Belastung durch Diabetes-bedingte Symptome (DSC-r) dargestellt.

Anhand der Fragebögen APPADL, IW-SP, DTSQ<sub>s</sub> und DSC-r zur gesundheitsbezogen Lebensqualität wurde in den Behandlungsgruppen Dulaglutid (0,75mg/1,5mg) und Metformin eine zu Metformin vergleichbare Verbesserung im Zeitverlauf der Therapie festgestellt (detaillierte Beschreibung siehe 4.3.1.3.1.3).

Hinsichtlich der Lebensqualität zeigte sich daher kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dulaglutid.

#### Sicherheit/Nebenwirkungen:

Dulaglutid wies im Vergleich zu Metformin eine ähnliche Hypoglykämie-Inzidenz (detaillierte Beschreibung siehe 4.3.1.3.1.4) bei gleichzeitig unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil insbesondere in Bezug auf Ereignisse, die den Gastrointestinaltrakt betrafen, auf. Daher ist Dulaglutid insbesondere auch unter Berücksichtigung der Wirksamkeitsdaten im Hinblick auf die HbA<sub>1c</sub>-Reduktion als Monotherapie für Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, besonders geeignet.

Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten

Die unerwünschten Ereignisse, die durch die *Preferred Terms* (PT) *Nasopharyngitis*, *Kopfschmerz*, *Infektionen der oberen Atemwege* und *Obstipation* beschrieben werden, traten bei mindestens 5 % der Patienten in einem der Studienarme auf. Hierbei wurde der PT *Nasopharyngitis* statistisch signifikant seltener unter Dulaglutid berichtet, während der PT *Obstipation* unter Metformin häufiger dokumentiert wurde (Tabelle 4-5).

Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse:

Da bei GLP-1-Rezeptoragonisten den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse häufig beschrieben werden, wurden insbesondere die PT *Übelkeit*, *Diarrhoe*, *Erbrechen* und *Appetitlosigkeit* betrachtet. Zu beiden Zeitpunkten wurden unter Dulaglutid 0,75 mg weniger Ereignisse des PT *Übelkeit* dokumentiert als unter Metformin, wohingegen es unter Dulaglutid 1,5 mg häufiger zum Auftreten von Übelkeit kam. Die Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von *Übelkeit* waren jedoch nicht statistisch signifikant. Der PT *Erbrechen* wurde unter Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg häufiger beobachtet als unter Metformin, allerdings war der Unterschied nur unter der Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant. Der PT *Diarrhoe* wurde unter Dulaglutid 0,75 mg signifikant seltener dokumentiert als unter Metformin, während der Unterschied zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Metformin nicht statistisch signifikant war (Tabelle 4-5).

Insgesamt ließ sich *kein Hinweis für ein erhöhtes Schadenspotenzial* seitens Dulaglutid gegenüber der Studienvergleichstherapie Metformin feststellen.

Dabei ist von einem homogenen Therapieeffekt auszugehen, da Interaktionstests keine Hinweise auf eine Effektmodifikation ergeben haben (Abschnitt 4.3.1.3.2).

.

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

Tabelle 4-5 Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie	gegenüber Metformin			
H9X-MC-GBDC, AWARD-3				
UE, die bei mindestens 5 % de	er Patienten auftraten bis zum	Zeitpunkt 52 Wochen		
PT: Nasopharyngitis				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,26 [0,101; 0,605]; <0,001	0,28 [0,132; 0,611]; <0,001	-0,075 [-0,160; 0,010]; <0,001	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,47 [0,242; 0,915]; 0,024	0,50 [0,268; 0,925]; 0,024	-0,052 [-0,098; -0,007]; 0,036	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
PT: Obstipation				
Dulaglutid 0,75 mg°	4,47 [1,205; 24,669]; 0,019	4,30 [1,240; 14,922]; 0,019	0,037 [-0,049; 0,122]; 0,023	Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	6,33 [1,812; 33,881]; 0,001	5,98 [1,782;20,056]; 0,001	0,056 [-0,029; 0,140]; 0,002	Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial
Gastrointestinaltrakt (GI) bet	reffende Ereignisse von beson	derem Interesse bis zum Zeitp	ounkt 26/52 Wochen	
PT: Übelkeit				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,71 [0,423; 1,181]; 0,183/	0,74 [0,471; 1,157]; 0,183/	-0,038 [-0,094; 0,018]; 0,230/	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
	0,68 [0,413; 1,115]; 0,124	0,72 [0,466; 1,100]; 0,124	-0,046 [-0,104; 0,012]; 0,158	
Dulaglutid 1,5 mg $^{\circ}$	1,37 [0,870; 2,168]; 0,172/	1,30 [0,890; 1,907]; 0,172/	0,044 [-0,019; 0,107]; 0,211/	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
	1,28 [0,824; 2,000]; 0,269	1,23 [0,852; 1,769]; 0,269	0,037 [-0,028; 0,101]; 0,320	
PT: Erbrechen				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,47 [0,627; 3,578]; 0,430/	1,44 [0,683; 3,053]; 0,430/	0,018 [-0,068; 0,103]; 0,441/	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
	1,57 [0,724; 3,510]; 0,281	1,53 [0,776; 3,007]; 0,281	0,026 [-0,060; 0,110]; 0,291	
Dulaglutid 1,5 mg°	2,18 [0,996; 5,067]; 0,050/	2,08 [1,036; 4,188]; 0,050/	0,044 [-0,040; 0,129]; 0,053/	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
	2,10 [1,012; 4,551]; 0,045	1,99 [1,047; 3,794]; 0,045	0,048 [-0,036; 0,132]; 0,047	
PT: Diarrhoe				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,34 [0,180; 0,648]; <0,001/	0,38 [0,208; 0,678]; <0,001/	-0,086 [-0,135; -0,037]; 0,001/	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
	0,53 [0,299; 0,926]; 0,024	0,56 [0,339; 0,936]; 0,024	-0,060 [-0,112; -0,008]; 0,034	
Dulaglutid 1,5 mg°	0,70 [0,411; 1,181]; 0,178/	0,73 [0,456; 1,159]; 0,178/	-0,038 [-0,092; 0,017]; 0,225/	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
	0,78 [0,469; 1,311]; 0,352	0,81 [0,515; 1,268]; 0,352	-0,027 [-0,082; 0,029]; 0,424	

Stand: 30.01.2015

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 29 von 295

#### Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A

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

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie	gegenüber Metformin			
H9X-MC-GBDC, AWARD-3				

Stand: 30.01.2015

ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: (4) Studienbericht AWARD-3, Tabelle GBDC.12.2./12.3./14.157./14.158.; (5) post-hoc Analysen AWARD-3, Tabelle DE.1.4.1/1.4.2./1.4.3./1.4.4./1.4.5./1.4.6./1.4.7/1.4.10

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 30 von 295

# <u>Schlussfolgerungen zum medizinischen Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsa-men Zusatznutzen</u>

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens anhand der Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Sicherheit/Nebenwirkungen* basiert auf einer qualitativ hochwertigen Studie mit Evidenzstufe Ib. Außerdem wurden validierte Endpunkte herangezogen, daher ist die vorhandene Evidenz methodisch geeignet, *Hinweise* auf einen medizinischen Zusatznutzen zu generieren.

Um Dulaglutid als Alternative für eine medikamentöse Erstlinientherapie mit Metformin zu evaluieren, falls diese kontraindiziert ist oder nicht toleriert wird, wurden Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen direkt miteinander verglichen. Dazu wurde anhand der direkt vergleichenden Studie AWARD-3 der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Dulaglutid als Monotherapie gegenüber der Studienvergleichstherapie Metformin bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (nach WHO Diagnosekriterien) untersucht. Metformin wird aufgrund seiner nachgewiesenen Wirksamkeit und einer vergleichsweise niedrigen Hypoglykämierate (6) unstrittig als das Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen. Zur Evaluation einer mindestens gleichwertigen Alternativtherapie, wenn Metformin kontraindiziert ist oder nicht toleriert wird, wurde Dulaglutid im direkten Vergleich zu Metformin untersucht. Gemessen an der erfolgreichen Blutglukoseeinstellung (absolute Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes bzw. Erreichen eines HbA<sub>1c</sub>-Wertes von < 7 % und < 6.5 %) weist Dulaglutid eine bessere glukosesenkende Wirkung als Metformin auf (Tabelle 4-6). In Bezug auf weitere patientenrelevante Endpunkte, wie die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, Veränderungen des Körpergewichts und des BMI, der kardiovaskulären, zerebrovaskulären und vaskulären Morbidität, erweist sich Dulaglutid als mindestens ebenso günstig wie Metformin (detaillierte Beschreibung siehe 4.3.1.3.1.2). Auch in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität weist Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keinerlei Nachteile auf. Im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit/Nebenwirkungen zeigte sich darüber hinaus kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial.

Die dargestellten Ergebnisse stellen somit den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Dulaglutid im direkten Vergleich zu Metformin heraus. Auf der Basis dieser Ergebnisse lässt sich Dulaglutid als eine Alternative mit besserer Wirksamkeit hinsichtlich der HbA<sub>1c</sub>-Senkung und einem vergleichbaren Sicherheitsprofil gegenüber einer Therapie mit Meformin bestätigen. Dulaglutid kann daher als Alternativtherapie in Betracht gezogen werden, wenn die Erstlinientherapie Metformin nicht toleriert wird oder kontraindiziert ist.

Vor diesem Hintergrund ist für Dulaglutid im Vergleich zu Metformin als Studienvergleichstherapie ein *geringer medizinischer Zusatznutzen* festzustellen.

Tabelle 4-6: Zusammenfassende Darstellung des medizinischen Zusatznutzens

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Studie		
H9X-MC-GBDC, AWARD-3		
Mortalität*	-	-
Morbidität		
Blutglukosekontrolle – HbA <sub>1c</sub> -Wert	geringer Zusatznutzen	Hinweis
Veränderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes im Vergleich zum Ausgangswert		
Anteil der Patienten mit HbA $_{1c}$ < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA $_{1c}$ ≤ 6,5 %		
Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle##		
Veränderungen des Körpergewichtes und des <i>Body Mass Index</i> (BMI)	kein Zusatznutzen	Hinweis
kardiovaskuläre Morbidität**	kein Zusatznutzen	Hinweis
nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Hospitalisierung auf-grund instabiler Angina oder Herzinsuffizienz, Koronarinterventionen (wie: koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinterventionen)) und kardiovaskuläre Todesfälle wurden von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise evaluiert und ggfs. bestätigt.		
zerebrovaskuläre Morbidität***	kein Zusatznutzen	Hinweis
zerebrovaskuläre Ereignisse, wie das Auftreten eines Schlaganfalls oder transiente ischämische Ereignisse, wurden von einem unabhängigen verblindeten externen Sachverständigenkomitee evaluiert und ggfs. bestätigt.		
vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität#	kein Zusatznutzen	Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
APPADL/IW-SP	kein Zusatznutzen	Hinweis
DTSQs	kein Zusatznutzen	Hinweis
DSC-r	kein Zusatznutzen	Hinweis
Sicherheit/Nebenwirkungen		
Hypoglykämien	kein Zusatznutzen	Hinweis
(Gesamtrate der Hypoglykämien, bestätigte symptomatische, asymptomatische, nächtliche, nicht-nächtliche und schwere Hypoglykämien, jeweils dargestellt als Anteil Patienten mit ≥1 entsprechenden hypoglykämischen Episode)		
Todesfälle	kein höheres Schadenspotenzial	Hinweis
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE	kein höheres Schadenspotenzial	Hinweis
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt, als Patienten mit≥1 UE	kein höheres Schadenspotenzial	Hinweis
UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten	kein höheres Schadenspotenzial	Hinweis

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

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod	kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial	Hinweis
Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial	Hinweis
Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse Todesfälle	kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial	Hinweis
Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse###	kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial	Hinweis

<sup>\*</sup> Erhebung im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

# Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse . Berichtete Ereignisse wurden entsprechend der standardisiert nach MedDRA Version 15.0 kodierten und T2DM SMQ bezogenen *Preferred Terms* für vaskuläre nicht-kardiale, nicht-zerebrale Morbidität, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen können, berücksichtigt. Entsprechende Ereignisse wurden dabei unter den *SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Infektionen, operative Eingriffe, Erkrankungen des Auges, Erkrankungen der Niere* und *Untersuchungen* gelistet.

## Beendigung der Studienteilnahme oder Studienmedikation aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle definiert als Hyperglykämie, inadäquater therapeutischer Antwort, inadäquater glykämischer Kontrolle, erhöhtem HbA1c oder erhöhten Blutglukosespiegel.

###Als Ereignisse von besonderem Interesse wurden Neoplasien der Schilddrüse berücksichtigt.

APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; BMI: Body Mass Index; DSC-r: Diabetes Symptoms Check-list-revised; DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; HbA<sub>1c</sub>-Wert: glykiertes Hämoglobin; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

<sup>\*\*</sup> Erhebung im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen, Patienten mit tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen).

<sup>\*\*\*</sup> Erhebung im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse nach SOC Erkrankungen des Nervensystems

#### 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.

#### **Fragestellung**

Es sollen der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V von Dulaglutid als Monotherapie bewertet werden, um Dulaglutid als mögliche Alternative zu einer medikamentösen Erstlinientherapie mit Metformin zu evaluieren, falls diese kontraindiziert ist oder nicht toleriert wird. Basierend auf den Ergebnissen zu Wirksamkeit und Sicherheit im direkten Vergleich zu Metformin sollte Dulaglutid als Therapiealternative für die Anwendung bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus (nach WHO Diagnosekriterien) zur Ergänzung von Diät und Bewegung bewertet werden, wenn Metformin kontraindiziert ist oder nicht toleriert wird. Die Bewertung erfolgt in den Kategorien *Mortalität, Morbidität* und *Lebensqualität* sowie *Sicherheit/Nebenwirkungen* und auf Grundlage derjenigen klinischen Endpunkte, mit denen diese Kategorien in der zur Bewertung herangezogenen Studie operationalisiert wurden.

Zur Behandlung von Patienten mit T2DM wird wird zum derzeitigen Stand nach der "Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Typ 2-Diabetes" (2) ein Stufenprogramm empfohlen. Erst wenn die erste Stufe, die "Basistherapie", die eine Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität, Raucher-Entwöhnung (zusätzlich Behandlung weiterer Risikofaktoren, wenn indiziert) umfasst, nach drei bis sechs Monaten keinen Erfolg (Erreichen eines HbA<sub>1c</sub>-Wertes im individuell festgelegten Therapiezielbereich) zeigt, wird eine medikamentöse Therapie zusätzlich zu der nichtmedikamentösen Basistherapie empfohlen.

Zur initialen pharmakologischen Therapie ist Metformin das Antidiabetikum der ersten Wahl (2). Nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für Metformin sollen andere orale Antidiabetika (OAD) eingesetzt werden. Im gemeinsamen Positionspapier von ADA und EASD von 2012 werden als mögliche Alternative auch GLP-1 RA genannt, vor allem wenn Gewichtsreduktion ein essentieller Aspekt der Therapie ist (7).

#### **Patientenpopulation:**

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit Typ 2 Diabetes mellitus, die durch Diät und Bewegung allein bzw. unter der zusätzlichen Therapie mit einem oralen Antidiabetikum keine ausreichende Blutglukosekontrolle zeigen.

#### **Intervention:**

Dulaglutid ist ein GLP-1 (*Glukagon-like-Peptide-1*)-Rezeptoragonist. *Trulicity*<sup>®</sup> (Dulaglutid) ist bei Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus in der Wirkstärke 0,75 mg als einmal wöchentliche subkutane Injektion zur Monotherapie zugelassen.

Dulaglutid 1,5 mg wurde in der Studie H9X-MC-GBCF (AWARD-5) als die Dosis mit optimalem klinischen Nutzenindex nach einem vordefinierten Algorithmus identifiziert (8). Als zweite optimale Dosis wurde anhand dieses Algorithmus definiert Dulaglutid 0,75 mg und aufgrund ihres Nutzen-Risiko Profils für die Monotherapie empfohlen. Es werden im Folgenden sowohl die Ergebnisse von Dulaglutid 0,75 mg als auch die Ergebnisse von Dulaglutid 1,5 mg in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte dargestellt.

Jeder Fertigpen enthält 0,75 mg/1,5 mg Dulaglutid in 0,5 ml Lösung.

## Studienvergleichstherapie:

Für die Evaluation einer Monotherapie im Anwendungsgebiet Typ 2 Diabetes mellitus wurde für frühere Nutzenbewertungen vom G-BA die Therapie mit Sulfonylharnstoffen als ZVT bestimmt (9-14).

Um Alternativen für eine medikamentöse Intervention zu evaluieren, falls diese kontraindiziert ist oder nicht toleriert wird, müssen zunächst Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen direkt miteinander verglichen werden. Daher lässt sich nur im direkten Vergleich von Dulaglutid gegenüber Metformin überprüfen, ob die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Dulaglutid gegenüber Metformin mindestens gleichwertig sind. Ein solcher Vergleich im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie ist nur in einer Population möglich, für die beide Interventionen prinzipiell infrage kommen, da ansonsten eine Randomisierung und ein direkter Vergleich nicht möglich wären.

Dabei sollte der Wirkmechanismus der möglichen Alternativtherapie ein mindestens vergleichbares oder besseres Sicherheitsprofil einschließlich des Hypoglykämierisikos bedingen. Die NVL beschreibt für T2DM, dass eine HbA<sub>1c</sub>-Einstellung nahe 6,5 % nur dann angestrebt werden soll, wenn Hypoglykämien weitestgehend vermieden werden können und der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht. Diese Voraussetzungen für eine glykämische Einstellung nahe dem Zielwert 6,5 % werden von Dulaglutid als GLP-1 Rezeptoragonist aufgrund seines Wirkmechanismus im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen prinzipiell erfüllt. Daher wurde der Vergleich von Dulaglutid mit Metformin herangezogen, um Dulaglutid als mögliche Alternativtherapie für Patienten zu beurteilen, für die Metformin kontraindiziert ist oder die diese Therapie nicht tolerieren.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Dulaglutid als Monotherapie wird durch die detaillierte Darstellung der direkt vergleichenden Studie AWARD-3 (H9X-MC-GBDC) gegenüber Metformin (Abschnitt 4.3.1.) evidenzbasiert dargelegt.

## **Endpunkte:**

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens in der beschriebenen Indikation sind folgende patientenrelevante Endpunkte etabliert und wurden daher auch für die Zusatznutzenbewertung von Dulaglutid, soweit auf der Basis von AWARD-3 Daten vorhanden, berücksichtigt:

Tabelle 4-7: Nutzendimensionen und deren Operationalisierung in Studien zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid

ierung (wie: liovas- ern mit
ierung (wie: liovas-
ierung (wie: liovas-
ierung (wie: liovas-
ierung (wie: liovas-
(wie: liovas-
(wie: liovas-
(wie: liovas-
(wie: liovas-
nsiente sternen skuläre us den
abetes
e, als
ellt als
ellt als nit ≥1
i

Nutzendimension	Endpunkte	
	Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	
	Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse ###	

- \* Erhebung im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse
- \*\* Erhebung im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen, Patienten mit tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen).
- \*\*\* Erhebung im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse nach SOC Erkrankungen des Nervensystems

# Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse . Berichtete Ereignisse wurden entsprechend der standardisiert nach MedDRA Version 15.0 kodierten und T2DM SMQ bezogenen *Preferred Terms* für vaskuläre nicht-kardiale, nicht-zerebrale Morbidität, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen können, berücksichtigt. Entsprechende Ereignisse wurden dabei unter den *SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Infektionen, operative Eingriffe, Erkrankungen des Auges, Erkrankungen der Niere und Untersuchungen* gelistet.

## Beendigung der Studienteilnahme oder Studienmedikation aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle definiert als Hyperglykämie, inadäquater therapeutischer Antwort, inadäquater glykämischer Kontrolle, erhöhtem  $HbA_{lc}$  oder erhöhten Blutglukosespiegel.

### Als Ereignisse von besonderem Interesse wurden Neoplasien der Schilddrüse berücksichtigt.

APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; BMI: Body Mass Index; DSC-r: Diabetes Symptoms Checklist–revised; DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; HbA<sub>1c</sub>-Wert: glykiertes Hämoglobin; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Hypoglykämien stellen insbesondere bei langer Erkrankungsdauer ein Risiko für Patienten dar und können beispielsweise zu Störungen des myokardialen Blutflusses sowie myokardialen Ischämien und ischämisch bedingten Myokardschäden führen. Dabei erhöhen kardiovaskuläre Vorerkrankungen das Risiko für peri- und posthypoglykämische kardiovaskuläre Ereignisse mit potentiell tödlichem Ausgang (15). Die Auswirkungen hypoglykämischer Ereignisse bezüglich der Selbst- und Fremdgefährdung, insbesondere im Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen, sowie im Hinblick auf die Lebensqualität werden in Abschnitt 4.2.5.2 detailliert besprochen. Eine blutglukosesenkende Therapie, die das Auftreten von Hypoglykämien weitgehend vermeidet, benennt die aktuelle NVL (2) als oberstes Ziel einer antidiabetischen Therapie. Nicht zuletzt bedürfen Hypoglykämien häufig stationärer Behandlung und induzieren damit einen zusätzlichen Ressourcenverbrauch im Gesundheitssystem (16, 17).

Typ 2 Diabetes mellitus tritt oft assoziiert mit Übergewicht/Adipositas, Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen auf. Als wichtigen, auch kardiovaskulären Risikofaktor dieses Symptomenkomplexes benennt z. B. die NVL (2) das Übergewicht bzw. die Adipositas. Insbesondere eine vermehrte intraabdominelle Fetteinlagerung ist als Risikofaktor sowohl für das Auftreten eines Typ 2 Diabetes mellitus als auch für kardiovaskuläre Erkrankungen anerkannt. Im Abschnitt H 2.3 der NVL heißt es dazu:

"Ebenso wichtig wie die Behandlung des Kohlenhydratstoffwechsels ist die Therapie der vaskulären Risikofaktoren (metabolisches Syndrom mit Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Adipositas)."

Erster Schritt der Therapie des T2DM solle daher immer eine Änderung der Lebensgewohnheiten mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion und Steigerung der körperlichen Aktivität sein. In Anlehnung an die Leitlinie des *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) (2, 18) empfiehlt die NVL eine Gewichtsreduktion um 5 % bis 10 % und ergänzt:

"..., dass jede noch so geringe Reduktion des Gewichtes bereits einen Vorteil für die Stoffwechseleinstellung bewirkt".

Die gleiche Empfehlung findet sich in der interdisziplinären S3-Leitlinie "Prävention und Therapie der Adipositas" (19). Wie in Modul 3 Abschnitt 3.2.1 beschrieben, wird außerdem in der gemeinsamen Leitlinie 2013 AHA/ACC/TOS (20) zur Behandlung von Übergewicht und Adipositas ausdrücklich darauf hingewiesen, dass bereits eine Gewichtsreduktion um 3 - 5 % den HbA<sub>1c</sub>-Wert in klinisch relevantem Umfang senken kann.

Ein gewichtsneutraler bzw. gewichtsreduzierender Effekt einer antidiabetischen Therapie wird daher als vorteilhaft angesehen, und eine Gewichtsreduktion stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar (2)

## **Studientypen:**

Die Evidenzgrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid im Anwendungsbiet ist eine RCT.

## 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Für die Auswahl in die Bewertung einzubeziehender Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer und des Publikationstyps (Tabelle 4-8) formuliert.

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Einschlusskriterien		Details				
E1	Studienpopulation	erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus (nach WHO Diagnose- kriterium), die durch Diät und Bewegung allein bzw. unter der zusätzlichen Therapie mit einem oralen Antidiabetikum keine ausreichende Blutglukosekontrolle zeigen.				
E2	Intervention	Monotherapie mit Dulaglutid (0,75/1,5 mg/Woche)				
E3	Vergleichstherapie	Monotherapie mit Metformin				
E4	Endpunkte	mindestens einer der in Tabelle 4-1 genannten patientenrelevanten Endpunkte				
E5	Studientyp	RCT				
E6	Studiendauer	≥ 24 Wochen				
E7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt*				
Ausschlusskriterien		Details				
A1	Studienpopulation	Patienten mit anderen Diabetes-Typen und pharmakologisch nicht vorbehandelte Patienten mit Typ 2 Diabetes				
A2	Intervention	Therapieregime außerhalb der Zulassung von Dulaglutid bezogen auf das Anwendungsgebiet				
A3	Vergleichstherapie	andere Kombinationstherapien oder Monotherapien				
A4	Endpunkte	keiner der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte berichtet				
A5	Studientypen	nichtrandomisierte Studien, Review-Artikel, Case Reports				
A6	Studiendauer	< 24 Wochen				
A7	Publikationstyp	kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONS-ORT-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen				

\*Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. *clinicaltrials.gov*) können ebenfalls berücksichtigt werden

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomized Controlled Trails (Randomisierte kontrollierte Studie); WHO: Wolrd Health Organization;

## **Studienpopulation:**

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus, die durch Diät und Bewegung allein bzw. unter der zusätzlichen Therapie mit einem oralen Antidiabetikum keine ausreichende Blutglukosekontrolle zeigen.

### **Intervention:**

Dulaglutid, einmal wöchentliche subkutane Injektion von Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg.

# **Studienvergleichstherapie:**

Für die Evaluation einer Monotherapie im Anwendungsgebiet Typ 2 Diabetes mellitus wurde für frühere Nutzenbewertungen vom G-BA die Therapie mit Sulfonylharnstoffen als ZVT bestimmt (9-14).

Um Alternativen für eine medikamentöse Intervention zu evaluieren, falls diese kontraindiziert ist oder nicht toleriert wird, müssen zunächst Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen direkt miteinander verglichen werden. Daher lässt sich nur im direkten Vergleich von Dulaglutid gegenüber Metformin überprüfen, ob die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Dulaglutid gegenüber Metformin mindestens gleichwertig sind. Ein solcher Vergleich im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie ist daher nur in einer Population möglich, für die beide Interventionen prinzipiell infrage kommen, da ansonsten eine Randomisierung und ein direkter Vergleich nicht möglich wären.

Dabei sollte der Wirkmechanismus der möglichen Alternativtherapie ein mindestens vergleichbares oder besseres Sicherheitsprofil einschließlich des Hypoglykämierisikos bedingen. Die NVL beschreibt für T2DM, dass eine HbA<sub>1c</sub>-Einstellung nahe 6,5 % nur dann angestrebt werden soll, wenn Hypoglykämien weitestgehend vermieden werden können und der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht. Da diese Voraussetzungen für eine glykämische Einstellung nahe dem Zielwert 6,5 % von Dulaglutid als GLP-1 Rezeptoragonist im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen prinzipiell erfüllt werden, wurde der Vergleich von Dulaglutid mit Metformin herangezogen, um Dulaglutid als Alternativtherapie für Patienten zu beurteilen, für die Metformin kontraindiziert ist oder die diese Therapie nicht tolerieren.

## **Studientyp:**

Die Evidenzgrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid im Anwendungsbiet ist eine RCT.

# **Studiendauer:**

Entsprechend bisheriger Nutzenbewertungen von Arzneimitteln im Indikationsgebiet werden ausschließlich Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen. Dieses entspricht den Vorgaben der EMA (21).

# 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

# **4.2.3.1** Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt "Studien des pharmazeutischen Unternehmers". Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

# 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den *Cochrane*-Datenbanken über die Suchoberfläche auf der Internetseite des DIM-DI durchgeführt (Suchzeitpunkt: 01.12.2014). Die Suche diente der Identifizierung relevanter RCT (Anhang 4-A).

## 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Gewährleistung der Vollständigkeit der Evidenzgrundlage zur Therapie mit Dulaglutid (in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne gleichzeitige Kombination mit Metformin) wurden die Studienregister *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov), *EU Clinical Trials Register* (www.clinicaltrialsregister.eu), die Datenbank zu in Deutschland genehmigten klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln PharmNetBund (www.pharmnet-bund.de) und das *International Clinical Trials Registry Platform* Suchportal der WHO (ICTRP Search Portal; www.who.int/ictrp) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien durchsucht.

Eine systematische Suche nach den festgelegten Kriterien ist in den Studienregistern nicht möglich. Es wurde ohne Einschränkungen daher mit den Stichworten "Dulaglutide" bzw. "LY2189265" gesucht. Wo möglich, wurde die Suche eingeschränkt auf Studien der Phasen II und III. Die Auswahl der Studien erfolgte gemäß einer Einteilung der Studiendatenbankeinträge in zugehörige Rubriken gemäß den Einschlusskriterien durch zwei unabhängige Reviewer. Die Suche diente der Identifizierung relevanter direkt vergleichender Studien.

In dem Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund wurde in den Rubriken "Title", "Textfelder", "Active Substance" und "Product name/code" nach der Intervention mit den Stichworten "Dulaglutide" bzw. "LY2189265" und die Suchfelder mit "ODER" verknüpft. Eine Einschränkung auf die Phasen-II, -III und -IV erfolgte unter "Trial Phase".

Die Treffer wurden nach MS-Excel [Version 2010] exportiert und dort weiterverarbeitet. Die Auswahl der Studien erfolgte gemäß einer Einteilung der Studiendatenbankeinträge in zugehörige Rubriken. Die Suche diente der Identifizierung relevanter direkt vergleichender Studien.

Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse 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.

## **Bibliographische Literaturrecherche:**

Die Liste der im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurde unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als *nicht relevant* zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen wurden diskutiert (ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerters) und im Konsens behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.4) eingeschlossen.

## **Suche in Studienregistern:**

Die in der Studienregistersuche identifizierten Studien für Dulaglutid wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Tabelle 4-2) von zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Voneinander abweichende Einstufungen wurden diskutiert (ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerters) und im Konsens behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) eingeschlossen.

In *clinicaltrials.gov* mussten für den Einschluss von Studien folgende Kriterien in unterschiedlichen Rubriken erfüllt sein: "*Study Types" - Interventional*; "*Study Designs" - Randomized*. Zudem musste die Beschreibung in der Rubrik "*Conditions"* Typ 2 Diabetes mellitus entsprechen und die in den Rubriken "*Interventions"* und "*Title"* beschriebenen Interventionen auf eine Therapie mit Dulaglutid schließen lassen.

Für den Einschluss von Studien aus *clinicaltrialsregister.eu* mussten folgende Auswahlkriterien in unterschiedlichen Kategorien zutreffen: "*Controlled*" - *Yes*; "*Randomized*" - *Yes*. Darüber hinaus mussten die Rubriken "*Term*" sowie "*Medical Condition*" auf die Indikation Typ 2 Diabetes mellitus schließen lassen. Die in der Rubrik "*Full Title*" beschriebene Intervention musste auf Dulaglutid hindeuten.

Studien aus *International Clinical Trials Registry Search Portal* (ICTRP) wurden eingeschlossen, wenn in folgenden Rubriken bestimmte Kriterien erfüllt waren: "*Study Type*" – *Interventional*; "*Allocation*" – *Randomized*. Außerdem musste die "Rubrik "*Health Condition(s) or Problems Study*" auf Typ 2 Diabetes mellitus hindeuten. Abschließend musste die in den Kategorien "*Public Title*" und "*Scientific Title*" beschriebene Intervention auf eine Intervention mit Dulaglutid schließen lassen.

## 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

# A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

# B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als "hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

# Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und Behandlern ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht und im Registerbericht verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und Durchführung der Methodik (auch von Interimsanalysen) und ggf. nachträgliche Änderungen hierzu wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einteilung in *niedrig* wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

## Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden u. a. Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgte eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in *hoch*, *mäßig* und *gering*. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet. Im Anschluss wurde die Evidenz für jeden vordefinierten Endpunkt mit *Beleg*, *Hinweis* oder *Anhaltspunkt* bewertet, um abschließend die Beleglage für den medizinischen Zusatznutzen in Anlehnung an das Methodenpapier 4.1 des IQWiG (22) ableiten zu können.

Wenn mehrere Studien für eine Fragestellung vorlagen, wurde geprüft, ob eine Konsistenz der Ergebnisse durch gleichgerichtete Effekte vorlag. Die Effekte wurden dann als gleichgerichtet angesehen, wenn eine quantitative Zusammenfassung in einer Metaanalyse aufgrund einer geringen Heterogenität als sinnvoll erachtet und durchgeführt wurde und die Metaanalyse einen statistisch signifikanten Gesamteffekt aufwies. Falls eine Metaanalyse nicht sinnvoll durchführbar war, wurden die Effekte dann als gleichgerichtet eingestuft, wenn einer qualitativen Zusammenfassung die Effektrichtung des Großteils der Studien (Gesamtgewicht in einer Metaanalyse von mind. 80 %) dieselbe war und die Effekte dieser Studien mehrheitlich (mind. 50 % Gesamtgewicht) statistisch signifikant waren.

Tabelle 4-9: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage

		Anzahl Studien					
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt) homogen Metaanalyse statistisch signifikant	≥ 2				
			homogen	heterogen			
			•	gleichgerichtete Effekte			
			deutlich	mäßig	nein		
qualitative	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-	
Ērgebnissi-	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-	
cherheit	gering	-	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	-	-	
Quelle: IQWIG-Methodenpapier (22)							

Wenn die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens auf Grundlage einer einzigen Studie erfolgt, können aus den Daten *Belege* abgeleitet werden, wenn die betreffende Studie eine besondere Güte und eine ausreichende Größe vorzuweisen hat. (22).

## 4.2.5 Informations synthese 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 CONS-ORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Informationen der eingeschlossenen Studien wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 (23)beschrieben. Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart in Anhang 4-A dargestellt. Dazu wurden Angaben zu Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, Statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen werden in Tabelle 4-15 bis Tabelle 4-20 dargestellt.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

## 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Gegenstand der Bewertung von Dulaglutid im Anwendungsgebiet ist die Studie AWARD-3.

### Patientencharakteristika

Die Charakteristika der Studienteilnehmer sind in Tabelle 4-15 bis Tabelle 4-20 dargestellt. Darüber hinaus findet sich eine graphische Darstellung zu den Studienpopulationen im Anhang 4-E. Folgende *Baseline* Patientencharakteristika wurden erfasst und dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Abstammung
- Land
- Erkrankungsdauer
- kardiovaskuläres Risiko (u. a. anhand von vorbestehender Hypertension, Dyslipidämie und der kardiovaskulären Erkrankungsgeschichte)
- HbA<sub>1c</sub>
- Körpergewicht

- Body Mass Index (BMI)
- Begleitmedikation

## **Patientenrelevante Endpunkte**

Nach § 2 Absatz 3 Satz 1 der Arzneimittelnutzenverordnung wird der patientenrelevante therapeutische Effekt als Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität definiert (24). Da die "Verlängerung des Überlebens" bzw. die Mortalität nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen war und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht wurde, wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als Annäherung zur Beurteilung dieses patientenrelevanten Endpunktes ausgewertet. Die "Verbesserung des Gesundheitszustands" bzw. eine "Verkürzung der Krankheitsdauer" wurden durch folgende patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt:

### Morbidität

- $\bullet \quad Blutglukosekontrolle-HbA_{1c}\text{-Wert} \\$ 
  - o Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zum Ausgangswert
  - o Anteil der Patienten mit einem  $HbA_{1c}$ -Wert < 7 %, Anteil der Patienten mit einem  $HbA_{1c}$ -Wert ≤ 6,5
  - o Anzahl der Studienabbrecher aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle
- Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI
- kardiovaskuläre Morbidität
- zerebrovaskuläre Morbidität
- vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität

# Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- APPADL/IW-SP
- DTSQ<sub>s</sub>
- DSC-r

## Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien, dargestellt als Patienten mit  $\geq 1$  Ereignis
- Todesfälle
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE
- UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten
- Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod
- Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
- Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
- Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse

Die Ergebnisse zu ausgewählten patientenrelevanten Endpunkten wurden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung dargestellt und beschrieben. Hierbei wurden die im Studienbericht dargestellten Maßzahlen (präspezifizierte Analysen), wie z. B. adjustierte Mittelwerte mit Standardfehler bzw. Anteile und entsprechende Mittelwertdifferenzen, berichtet. Kontinuierliche Variablen wurden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung (Standard Deviation, SD) beschrieben, kategorielle Variable anhand der beobachteten Häufigkeiten bzw. Anteile. Zusätzlich dazu wurden für dichotome Zielvariablen das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die absolute Risikodifferenz (ARD) berechnet. Bei Ereignishäufigkeiten  $\leq 1$ % in einer der Behandlungsarme wurde anstelle des relativen Risikos das Peto Odds Ratio (Peto's OR) berechnet. Alle Effektmaße sind mit den jeweiligen Intervallschätzern angegeben.

Alle durchgeführten *post-hoc* Analysen waren unadjustiert, d. h. basieren auf einfachen Vierfeldertafeln. Wenn nicht anders angegeben, wurden hierfür zwei statistische Modelle bzw. Analysen für den Vergleich der Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg *vs.* Metformin und Dulaglutid 1,5 mg *vs.* Metformin durchgeführt. Im Gegensatz hierzu fassten die präspezifizierten Analysen der Studienberichte im Normalfall alle Behandlungsgruppen in einem einzigen Modell zusammen.

## Dichotome Endpunkte

Das RR und OR wurden als Dulaglutid *über* Metformin berechnet. Die ARD wurde als Dulaglutid *minus* Metformin berechnet.

Die Interpretation der Ergebnisse ist wie folgt:

Bei negativ besetzten Ereignissen bedeuten die Effektschätzer RR bzw. OR < 1 einen Vorteil für Dulaglutid und RR bzw. OR > 1 einen Vorteil für Metformin. Für den Effektschätzer ARD bedeuten Ergebnisse < 0 einen Vorteil für Dulaglutid und Ergebnisse > 0 ein Vorteil für Metformin.

Bei positiv besetzten Ereignisse bedeuten die Effektschätzer RR bzw. OR > 1 einen Vorteil für Dulaglutid und RR bzw. OR < 1 einen Vorteil für Metformin. Für den Effektschätzer ARD bedeuten Ergebnisse > 0 einen Vorteil für Dulaglutid und Ergebnisse < 0 einen Vorteil für Metformin.

Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten (a = b = 0) oder alle Patienten Ereignisse hatten (c = d = 0), wurden RR, OR und ARD nicht berechnet.

Falls in mindestens einer Zelle der Vierfeldertafel die prozentuale Häufigkeit ≤ 1% war, so wurde anstelle des relativen Risikos das Peto's OR berechnet.

Tabelle 4-10: Übersicht der Analyseansätze für dichotome Endpunkte

Vierfeldertafel-Szenario	Schätzer	95 % KI	p-Wert
Häufigkeiten = 0 in beiden Behandlungsgruppen	Keine Analysen		
Häufigkeit $\geq 1$ in einer Behandlungsgruppe und $0$ in der anderen Gruppe	RR -> Peto's OR	asymptot. KI	Fisher's exakter Test
	OR: +0.5 (**)	asymptot. KI (**)	Fisher's exakter Test
	ARD	exaktes KI (*)	Z-Test (***)
Häufigkeiten ≥ 1 in beiden Behandlungsgruppen, aber ≤1% in mind. einer Zelle	RR -> Peto's OR OR ARD	asymptot. KI exaktes KI exaktes KI (*)	Fisher's exakter Test Fisher's exakter Test Z-Test (***)
Häufigkeiten ≥ 1 in beiden Behandlungsgruppen, > 1 % in allen Zellen, aber ≤ 5% in mindestens einer Zelle	RR	asymptot. KI	Fisher's exakter Test
	OR	exaktes KI	Fisher's exakter Test
	ARD	exaktes KI (*)	Z-Test (***)
Häufigkeiten ≥ 1 in beiden Behandlungsgruppen und > 5 % in allen Zellen	RR	asymptot. KI	Chi²-test
	OR	asymptot. KI	Chi²-test
	ARD	asymptot. KI	Z-Test (***)

<sup>(\*)</sup> exakte, nicht bedingte KI-Grenzen (siehe EXACT statement in SAS PROC FREQ)

Genauere Informationen zu den angenommenen Verteilungen und verwendeten statistischen Modellen befinden sich in den entsprechenden Kapiteln der Analysepläne sowie den dazugehörigen Auswertetabellen (5). Für alle Analysen wurde SAS Version 9.2 oder höher verwendet.

<sup>(\*\*) + 0,5</sup> addiert zu allen Zellhäufigkeiten.

<sup>(\*\*\*)</sup> Stetigkeits-adjustierter Chi<sup>2</sup>-Test (Z-Test)

Quelle: Bradburn et al. (25), Borenstein et al. (26)

## Operationalisierung/Validität/Patientenrelevanz der Endpunkte

## Mortalität:

Mortalität war in der Studie nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Die Anzahl der Todesfälle wurde jedoch im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als Annäherung zur Beurteilung ausgewertet (Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

### Morbidität:

Unter Morbidität wurden folgende Endpunkte untersucht: Blutglukosekontrolle -  $HbA_{1c}$ -Wert, das Erreichen eines  $HbA_{1c}$ -Wertes im Bereich vordefinierter Zielwerte (< 7 % bzw.  $\leq$  6,5 %), Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI), kardiovaskuläre Morbidität, zerebrovaskuläre Morbidität und nicht kardiale, nicht zerebrale vaskuläre Morbidität.

 $Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}$ -Wert

Die Blutglukosekontrolle wurde anhand der absoluten Änderung des  $HbA_{1c}$ -Wertes von Studienbeginn (Ausgangswert der  $HbA_{1c}$ -Wert Messung war Visite 2) zum Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Wochen (bei fehlenden Werten wurde der letztverfügbare Wert (ANCOVA mit LOCF) imputiert, zusätzlich wurden auch MMRM-Analysen dargestellt) operationalisiert. Der  $HbA_{1c}$ -Wert wurde für alle Studienteilnehmer objektiv und verblindet in einem Zentrallabor bestimmt. Der  $HbA_{1c}$ -Wert wurde in Kombination mit folgenden Effektparametern dargestellt:

• Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 26 und 52 einen  $HbA_{1c}$ -Wert < 7 % und  $\le 6.5 \%$  erreicht hatten

Weiterhin wurde eine unzureichende glykämische Kontrolle im Zusammenhang mit Studienabbrüchen dargestellt. Eine unzureichende glykämische Kontrolle mit nachfolgendem Studienabbruch lag vor, wenn folgende Gründe angegeben wurden: eine Hyperglykämie, eine inadäquate therapeutische Antwort, eine inadäquate glykämische Kontrolle, erhöhte HbA<sub>1c</sub>-Werte oder erhöhte Blutglukosespiegel.

Eine Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts ist einerseits von unmittelbarer klinischer Relevanz, da diese eine Verbesserung der Morbidität darstellt. Darüber hinaus ist sie auch von mittelbarer klinischer Bedeutung, da bereits eine HbA<sub>1c</sub>-Reduktion um 1 % mit einer signifikanten Reduktion Diabetes-assoziierter Begleiterkrankungen (z. B. kardiovaskuläre Morbidität, Mortalität) verbunden sein kann (1).

Eine möglichst normnahe, dabei aber an die Bedingungen des einzelnen Patienten angepasste Einstellung der Blutglukosewerte und des HbA<sub>1c</sub>-Werts ist somit zur Prävention diabetischer Folgekrankheiten das zentrale Ziel der Diabetestherapie. Die NVL (Therapie des Typ-2-Diabetes) sieht dieses Ziel im Allgemeinen erreicht, wenn der HbA<sub>1c</sub>-Wert innerhalb eines Korridors von 6,5 % bis 7,5 % liegt und empfiehlt Zielwerte um 6,5 % oder darunter nur dann, wenn diese ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme erreicht werden können bzw. bei kurzer Erkrankungsdauer und in Abwesenheit von Begleiterkrankungen (2). In internationalen Leitlinien gilt ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von 7 % als Richtwert für die obere Grenze (18, 20).

In einer Teilstudie (UKPDS 35) der "*United Kingdom Prospective Diabetes Study*" (UKPDS) wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass das Risiko für diabetische Kompliktionen eng mit der vorherigen Hyperglykämie assoziiert ist und jede Reduktion des HbA<sub>1c</sub> das Risiko von Komplikationen reduzieren kann, wobei das niedrigste Risiko bei HbA<sub>1c</sub>-Werten im Normalbereich (< 6,0%) gesehen wurde. In dieser UKPDS-Auswertung wurde gezeigt, dass sich bei einer Senkung des HbA<sub>1c</sub> um 1 % das Risiko mikrovaskulärer Erkrankungen um 37 % und das Risiko der untersuchten makrovaskulärer Endpunkte um 12 - 16 % verringerte (1). In der Studie "*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*" (ADVANCE) bewirkte die intensivierte antihyperglykämische Therapie mit einem erreichten mittleren HbA<sub>1c</sub>-Wert von 6,5 % eine statistisch signifikante Reduktion eines kombinierten Endpunkts von makro- und mikrovaskulären Ereignissen, die vor allem auf einer um 21 % reduzierten Inzidenz von Nephropathien beruhte" (27).

Eine optimale Blutglukoseeinstellung, gemessen an dem längerfristigen Parameter HbA<sub>1c</sub>, stellt daher im Sinne des patientenrelevanten Endpunktes "Verbesserung des Gesundheitszustandes" das wichtigste Therapieziel dar. Die Patientenrelevanz wird noch erhöht, wenn diese optimierte, normnahe glykämische Kontrolle unter Vermeidung von Nebenwirkungen wie z. B. Hypoglykämien und ohne eine Gewichtszunahme bzw. idealerweise mit einer Gewichtsabnahme erreicht werden kann. Selbst eine moderate Gewichtsabnahme von 2-5 % unterstützt die Verbesserung der glykämischen Einstellung.

Eine aktuelle Metaanalyse prospektiv randomisierter Studien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes (ACCORD-, ADVANCE-, UKPD- und VADT-Studie) zeigte eine statistisch signifikante Reduktion nicht-tödlicher Myokardinfarkte im Zusammenhang mit einer intensiven Blutglukosesenkung (28, 29). Schließlich legte eine *Follow-up*-Untersuchung von Patienten aus der UKPDS die Schlussfolgerung nahe, dass eine frühe normnahe Blutglukoseeinstellung auch auf lange Sicht zu einer Reduktion mikro- und makrovaskulärer Endpunkte sowie einer Reduktion der Sterblichkeit führen kann, selbst wenn diese frühe normnahe Blutglukoseeinstellung nicht über die gesamte Länge des Zeitraumes erhalten werden konnte (30).

Veränderungen des Körpergewichtes und des Body Mass Index (BMI)

Gewichtsveränderungen wurden anhand der absoluten Änderung des Körpergewichts in Kilogramm von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Wochen gemessen. Bei fehlenden Werten wurde der letztverfügbare Wert (LOCF) imputiert, zusätzlich wurden MMRM-Analysen durchgeführt.

Die Veränderung des BMI wurde anhand der absoluten Änderung in kg/m² von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Wochen (bei fehlenden Werten wurde der letztverfügbare Wert (LOCF) imputiert) erfasst.

Die Insulinresistenz ist ein wesentlicher ätiopathogenetischer Faktor beim Typ 2 Diabetes und hat erheblichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Die resultierende Hyperinsulinämie treibt die Erschöpfung der Betazellen voran und leistet der Gewichtszunahme, insbesondere der intraabdominellen Fettansammlung, Vorschub. Daher wurde in den bisherigen Nutzenbewertungen des IQWiG im Indikationsfeld Typ 2 Diabetes eine Gewichtszunahme als unerwünschtes Ereignis explizit erfasst (31).

Bereits eine geringe Gewichtsreduktion kann dagegen einen günstigen Einfluss auf den Blutdruck, die Insulinresistenz und das Lipidprofil haben. Zusammen mit einer Ernährungsumstellung, einem Programm zur Steigerung der körperlichen Aktivität und der Blutglukoseeinstellung gilt die Gewichtsreduktion daher als patientenrelevantes Therapieziel (2, 7). Vor allem vermehrte intraabdominelle Fettansammlungen steigern das Risiko für Makroangiopathien bzw. kardiovaskuläre Erkrankungen und beeinflussen daher entscheidend die Morbidität und Sterblichkeit bei Typ 2-Diabetikern.

Die NVL empfiehlt bei einem  $Body\ Mass\ Index\ von\ 27-35\ kg/m^2$  eine Gewichtsabnahme von 5 % und bei einem BMI > 35 kg/m^2 von > 10 % anzustreben (2). Die Bedeutung der Gewichtsreduktion im Zusammenhang mit der Senkung des kardiovaskulären Risikos wird auch im aktuellen Positionspapier von ADA und EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) hervorgehoben (7). In einer kürzlich veröffentlichten gemeinsamen Leitlinie mehrerer amerikanischer Fachgesellschaften wird bereits eine Gewichtsreduktion um 2 % bis 5 % des Ausgangsgewichts als relevant für die Verbesserung von Nüchternplasmaglukose und HbA<sub>1c</sub> gewertet (20).

"In overweight and obese adults with type 2 diabetes, 2% to 5% weight loss achieved with 1 to 4 years of lifestyle intervention (with or without orlistat) results in modest reductions in fasting plasma glucose concentrations and lowering of hemoglobin  $A_{1c}$  by 0.2% to 0.3%."

Eine antidiabetische Therapie sollte daher nach Möglichkeit keinen gewichtssteigernden, sondern einen gewichtsneutralen oder im Idealfall einen gewichtsreduzierenden Effekt aufweisen.

Die Patienten sollen motiviert werden, ihr Bewegungsverhalten eigenverantwortlich und nachhaltig zu verbessern und regelmäßige körperliche Aktivität in ihren Lebensstil zu integrieren (32). Diese Motivation wird durch eine antidiabetische Medikation mit einem gewichtssteigernden Effekt eher nachteilig beeinflusst und birgt das Risiko einer allgemeinen Frustration des Patienten, die letztendlich zu einer unzureichenden Akzeptanz der gesamten Therapie führen kann.

Eine Beobachtungsstudie mit mehr als 5.000 Patienten mit Typ 2 Diabetes zeigte, dass bereits eine Gewichtsreduktion von 2 bis 5 % nach einem Jahr zu einer günstigen Beeinflussung kardiovaskulärer Risikoparameter wie Lipidprofil und Blutdruck führt. In diesem Zusammenhang sind die in der Studie AWARD-4 berücksichtigten Werte für die Gewichtsreduktion von > 3 %, 5 % und 10 % des Ausgangswerts therapie- und patientenrelevant.

Daher wurden Veränderungen des Körpergewichtes und Veränderungen des BMI als patientenrelevant betrachtet.

### Kardiovaskuläre Morbidität

Die kardiovaskuläre Morbidität wurde im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem der unten genannten und von einem unabhängigen Expertenkommitee adjudizierten kardiovaskulären Ereignis (zusammengesetzt aus tödlichen kardiovaskulären und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen, SOC für kardiale Ereignisse) bis zum Zeitpunkt 52 Wochen dargestellt.

Dabei wurden als nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse folgende Ereignisse erfasst:

- Myokardinfarkt
- Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina
- Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz
- Koronare Revaskularisierungsinterventionen (wie: koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinterventionen)

Nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle wurden von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise bestätigt.

### Zerebrovaskuläre Morbidität

Die zerebrovaskuläre Morbidität wurde im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (*SOC Erkrankungen des Nervensystems*) anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem zerebrovaskulären Ereignis bis zum Zeitpunkt 26 und 52 Wochen dargestellt. Dabei wurden die folgenden *High Level Terms* und *Preferred Terms* berücksichtigt:

- HLT: vaskuläre Erkrankungen des ZNS
  - Arteriosklerose der Karotisarterie
  - Stenose der Karotisarterie
- HLT: Bewusstseinsstörungen
  - o Ohnmacht
- HLT: transiente zerebrovaskuläre Ereignisse
  - o transiente ischämische Attacke
- HLT: Hämorrhagische und zerebrovaskuläre Ereignisse des ZNS
  - o Kleinhirninfarkt
  - Zerebraler Infarkt

Die Auswahl der analysierten Terms erfolgte aus der Gesamtliste der TEAEs (*Treatment-Emergent Adverse Event*) (evtl. ohne Adjudizierung) nach MedDRA SMQs (*Standar-dized MedDRA queries*).

Dabei wurden Schlaganfälle und transiente ischämische Attacken von unabhängigen verblin-deten externen Gutachtern mit zerebrovaskulärer Expertise evaluiert und ggfs. bestätigt (adju-diziert).

### Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität

Die vaskuläre Morbidität, die nicht kardial oder zerebral bezogen war, wurde anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem vaskulären Ereignis im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse mit entsprechender Relevanz für die Erkrankung des Typ 2 Diabetes mellitus aus den "System Organ Class" Kategorien (SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere) bis zum Zeitpunkt 52 Wochen dargestellt und zusätzlich in mikro- und makrovaskuläre Ereignisse zusammengefasst (detaillierte Einteilung siehe unten). Dabei wurden die folgenden High Level Terms und Preferred Terms berücksichtigt:

- *HLT*: akute Polyneuropathien
  - o Polyneuropathie
- HLT: Parästhesie und Dysästhesie
  - o Brennen
  - o Parästhesie
  - o Dysästhesie
- HLT: sensorische Abnormalitäten NEC
  - o Eingeschränkte Vibrationswahrnehmung
  - o Hypästhesie
  - Sensorische Störungen
- *HLT: chronische Polyneuropathien* 
  - o diabetische Neuropathie
- *HLT: periphere Neuropathien NEC* 
  - o periphere Neuropathie
- *HLT: Arthropathien NEC* 
  - o Arthropathie

- HLT: unspezifische Nekrose und vaskuläre Insuffizienz NEC
  - o Arteriosklerose
- HLT: Ulzeration der Haut und des subkutanen Gewebes
  - o diabetischer Fuß
- HLT: Strukturveränderungen der Retina
  - o Makuladegeneration
  - o Makulopathie
- HLT: Veränderungen von Choroidea und Glaskörper
  - o Glaskörpertrübungen
- HLT: Nephropathien und tubuläre Erkrankungen NEC
  - o diabetische Nephropathie
- HLT: Veränderungen des Urins
  - Mikroalbuminurie
- HLT: Versagen und Funktionseinschränkungen der Niere
  - o Nierenversagen

Zusammenfassend wurden "Preferred Terms" aus den genannten "System Organ Classes" berücksichtigt und diese entsprechend mikro- bzw. makrovaskulärer Morbidität dargestellt:

- SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere unter nichtkardiale und nichtzerebrale mikro- und makrovaskuläre Morbidität,
- die SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere unter nichtkardiale und nichtzerebrale **mikrovaskuläre** Morbidität,
- die SOC Erkrankungen des Nervensystems sowie Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes unter nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre neuronale Ereignisse,

- die SOC Erkrankungen der Niere unter nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre renale Ereignisse,
- die SOC Erkrankungen des Auges unter nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre retinale Ereignisse bzw.
- die SOC vaskuläre Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes unter nichtkardiale und nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität

Berichtete Ereignisse wurden entsprechend der standardisiert nach MedDRA Version 15.0 kodierten und T2DM SMQ bezogenen Preferred Terms für vaskuläre nicht-kardiale, nicht-zerebrale Morbidität, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen können, berücksichtigt.

#### Laut NVL entwickeln

"etwa 80 % aller Menschen mit Typ 2 Diabetes ...makrovaskuläre Komplikationen, die mit Abstand die wichtigste Ursache für zusätzliche Morbidität und Mortalität darstellen."

Die NVL zitiert zu den Auswirkungen einer straffen glykämischen Kontrolle auf kardiovaskuläre Ereignisse zwei Metaanalysen der großen Outcome-Studien, die beide

"eine Reduktion nichttödlicher Myokardinfarkte sowie eine Reduktion der KHK-Ereignisse"

zeigen (28, 29).

"Keine signifikanten Unterschiede wurden hinsichtlich der Endpunkte Gesamtmortalität und Apoplex gezeigt. Die Ergebnisse wurden jedoch methodisch kritisiert, da keine Untersuchung der Bias-Risiken der eingeschlossenen Studien vorgenommen wurde und eine ausgeprägte klinische Heterogenität vorlag" (2, 33).

In der ACCORD-Studie ergab sich dagegen bei nicht signifikanter Senkung der Zahl nicht tödlicher Myokardinfarkte eine signifikante Erhöhung der Gesamtmortalität (34). Deren Ursachen sind im Einzelnen nicht geklärt, die Deutsche Diabetesgesellschaft stellt in einem Kommentar neben möglichen Interferenzen bei Polypharmakotherapie oder zu schneller Zielwerterreichung auch unerkannte Hypoglykämien und die deutliche Gewichtszunahme in einer erheblichen Subgruppe von Patienten als Ursache der erhöhten Gesamtmortalität zur Diskussion (35, 36). In der ADVANCE-Studie wurde der primäre Endpunkt – Auftreten makro- und mikrovaskulärer Komplikationen – signifikant um 10 % gesenkt, vor allem aufgrund deutlich verminderter Nephropathien. Der Rückgang der Gesamtmortalität um 7 % war dagegen nicht signifikant.

Obwohl die UKPD-Studie darauf ausgerichtet war, den Effekt einer initial konventionellen (Diät und Lebensstil) glykämischen versus einer intensivierten pharmakologischen glykämischen Kontrolle zu untersuchen (37), wurden immer wieder Daten von Teilstudien bzw. der UKPDS-Follow-up-Studie (30) herangezogen, um den Effekt einzelner antihyperglykämischer Substanzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu interpretieren. Diese Teilstudien waren aber ursprünglich weder grundsätzlich noch im Hinblick auf diese Thematik ausgelegt, sodass der Hinweis, Metformin reduziere die Häufigkeit makrovaskulärer Komplikationen und die Mortalität bei übergewichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes, auch vor dem Hintergrund der Limitierungen der Studie interpretiert werden sollte. Einzelstudien für einzelne Wirkstoffe liegen zu dieser Frage allerdings bisher gar nicht vor. Es gibt jedoch Hinweise, dass die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen oder auch Sulfonylharnstoffe allein die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen können (2, 38).

In diesem Zusammenhang hatte der G-BA bei der Forderung nach versorgungsrelevanten Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden neben der kardio- und zerebrovaskulären Mortalität auch Myokardinfarkte (nicht fatal, symptomatisch) und Schlaganfälle (nicht fatal, ischämisch) (39) als patientenrelevante Endpunkte benannt. Auch kardiale Ereignisse wie nicht tödlicher Myokardinfarkt sowie koronare Herzerkrankung und Herzinsuffizienz gehören zu den makrovaskulären Folgekomplikationen, die in Studien zur Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus erfasst und in Metaanalysen als Endpunkte ausgewertet wurden (28, 29).

In der Beratungsanforderung 2013-B-087 (40) wurde des Weiteren explizit die Reduktion kardialer, zerebraler und nichtkardialer und nichtzerebraler gefäßbedingter Morbidität sowie die Reduktion von Folgeschäden der Erkrankung, wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie als patientenrelevante krankheitsspezifische Endpunkte für die Indikation Typ 2 Diabetes mellitus benannt.

Der Typ 2 Diabetes mellitus ist mit einem erhöhten Risiko vaskulärer Folgeerkrankungen verbunden, die im Wesentlichen auf die chronische Hyperglykämie, welche oft schon Jahre vor der eigentlichen Diagnosestellung besteht, zurückzuführen sind. Dabei werden Mikroangiopathien, d. h. Schädigungen der kleinkalibrigen Gefäße in der Retina, der Niere und im peripheren Nervensystem, von Makroangiopathien, einer Schädigung kardialer, zerebraler und peripherer größerer Gefäße, unterschieden (Modul 3). Es ist allgemein anerkannt, dass das Auftreten mikrovaskulärer Schäden in einem engem Zusammenhang mit dem Ausmaß der Hyperglykämie steht und dass neu zugelassene antidiabetische Therapeutika nicht nur die glykämische Kontrolle, gemessen am HbA<sub>1c</sub>, und damit akute Symptome der Hyperglykämie verbessern sollen, sondern darauf basierend auch längerfristig die mikrovaskulären Komplikationen reduzieren sollten (41).

Anhand einer Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien bei Personen mit T2DM konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung des HbA<sub>1c</sub>-Werts um 1 % (absolut) mit einer Risikoerhöhung kardiovaskulärer Erkrankungen um 18 % (95 %-KI: 10; 26 %) einhergeht (42). Daraus ließe sich im Umkehrschluss ableiten, dass eine individualisierte, möglichst norm-nahe glykämische Kontrolle mittel- und langfristig auch das Risiko makrovaskulärer Folgeerkrankungen bzw. Komplikation des T2DM reduzieren kann. Wenngleich verfügbare Endpunktstudien signifikante methodische Limitierungen aufweisen, so unterstreichen die Ergebnisse von Follow-up bzw. Metaanalysen diese Assoziation (1, 28, 29, 37, 43, 44).

Zusammenfassend ergibt sich daraus, dass die Zulassung einer antidiabetischen Substanz darauf ausgerichtet ist, auf der Basis von Patientencharakteristika individualisiert eine verbesserte glykämische Kontrolle zu erzielen, um die Hyperglykämie, ihre direkten klinischen Symptome und längerfristig insbesondere mikrovaskuläre Folgeerkrankungen sowie möglichst auch makrovaskuläre Risiken zu reduzieren (41).

In klinischen Studien werden basierend auf regulatorischen Vorgaben generell aus Gründen der allgemeinen Sicherheit alle unerwünschten Ereignisse, die während der Intervention berichtet werden, erfasst (TEAE) und analysiert. Dies schließt alle berichteten kardiovaskulären, zerebrovaskulären und nichtkardialen, nichtzerebralen vaskulären Ereignisse ein.

Basierend auf verschiedenen Sicherheitssignalen im Zusammenhang mit antidiabetischen Therapien haben regulatorische Behörden Forderungen nach gezielter Untersuchung der kardio- und zerebrovaskulären Sicherheit, insbesondere neuerer antidiabetischer Therapien im Rahmen von Zulassungsverfahren, aufgestellt.

In diesem Zusammenhang wurden im Rahmen der Phase-II und -III Studien für Dulaglutid definierte kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse von einem unabhängigen, verblindeten externen Gutachter-Gremium mit kardiologischer Expertise evaluiert und fachlich bestätigt. Diese Adjudizierung soll einerseits dazu beitragen, kardiovaskuläre Sicherheitssignale frühzeitig zu erkennen, andererseits soll sie verhindern, dass nicht bestätigte Berichte über solche Ereignisse zur Beschreibung eines artefiziell erhöhten kardiovaskulären Risikos führen (41).

Es wird dabei auch anerkannt, dass Metaanalysen von Sicherheitsdaten aus allen klinischen Studien der Phasen-II und -III, anders als speziell dazu konzipierte Studien mit einer entsprechenden, statistisch gestützten Fallzahl, keine verlässliche Evidenz für die Beantwortung von Fragen zur Mortalität oder zum Outcome bezüglich der Morbidität liefern können. Allerdings geht man davon aus, dass eine solche Metaanalyse begrenzte vorläufige Hinweise auf ein mögliches Risiko während der klinischen Entwicklung geben kann, wenn dabei zuvor definierte obere Grenzwerte für das *Hazard ratio* und das Konfidenzintervall eines integrierten Datensatzes aus mehreren zulassungsrelevanten Studien berücksichtigt werden. Eine solche Metaanalyse kann dann einen ersten Anhaltspunkt für die kardiovaskuläre Sicherheit eines Produktes noch während der klinischen Entwicklung liefern (41). Diese Erkenntnisse können in der Folge durch speziell darauf ausgerichteten Studien zur kardiovaskulären Sicherheit, die in der Regel nach Zulassung zur Verfügung stehen, weiter konsolidiert werden.

In diesem Zusammenhang wurde über die Phase-II und Phase-III Studien für Dulaglutid entsprechend eine Metaanalyse kardiovaskulärer Ereignisse (*Tod aus kardiovaskulären Gründen, nicht-fataler Herzinfarkt, nicht-fataler Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina*) durchgeführt (45). Darüber hinaus wurde im Sinne dieser Sicherheitsaspekte für Dulaglutid speziell eine "*Cardiovascular Outcome*" Studie (REWIND) mit der notwendigen statistischen Fallzahl konzipiert und initiiert, deren Ergebnisse soweit derzeit vorhersagbar im Jahre 2019 erwartet werden.

Somit besteht Konsens, dass klinische Studien der Phasen-II und -III für neue antihyperglykämische Therapieoptionen, die deren Zulassung begründen sollen, in der Regel auf die Untersuchung der antihyperglykämischen Wirksamkeit ausgerichtet sind und somit nicht nur von zu kurzer Dauer sondern auch hinsichtlich sonstiger Aspekte des Studiendesigns ungeeignet sind, um zu einem potenziell vorteilhaften Effekt einer optimierten glykämischen Einstellung auf das vaskuläre Risiko bei Patienten mit Diabetes Stellung zu nehmen.

Wie oben ausgeführt, sind Zulassungsstudien neuer antidiabetischer Therapieoptionen nicht für die Beurteilung eines vaskulären Nutzens konzipiert, und kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und andere vaskuläre Ereignisse werden nur im Rahmen der Sicherheitsevaluation erfasst und beurteilt. Dennoch wurden die, in der vorliegenden klinischen Studie in Zusammenhang mit Sicherheitsaspekten erfassten und für die Erkrankung des T2DM relevanten, vaskulären Ereignisse als Näherung zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte bezüglich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bzw. der zerebrovaskulären und vaskulären Morbidität und Mortalität verwendet.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde anhand der krankheitsspezifischen Fragebögen APPADL/IW-SP, DTSQ<sub>s</sub> und DSC-r dargestellt.

### **APPADL**

Der APPADL Fragebogen enthält sieben Fragen zur Erfassung der Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens, die zum Beispiel die körperliche Beweglichkeit (anhand von Tätigkeiten wie Treppensteigen oder Gartenarbeit: Wie schwer ist es für Sie Hausarbeit oder Gartenarbeiten zu machen, bei denen Sie sich beugen oder hocken müssen, wie beispielweise beim Badewanne Putzen oder beim Jäten?) oder die körperliche Ausdauer (z. B. anhand von schnellem Gehen oder Sport: Wie schwer ist es für Sie sich an anstrengenden körperlichen Aktivitäten für 30 Minuten zu beteiligen, wie zum Beispiel Rennen, Basketball spielen, Radfahren, Skifahren oder Bahnen zu schwimmen?) erfassen und bewerten sollen. Jede der sieben Fragen kann auf einer Skala von 1-5 bewertet werden, wobei 1 nicht fähig diese Tätigkeit auszuführen und 5 keine Schwierigkeiten diese Tätigkeit auszuführen bedeutet. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei guter und ein niedriger bei schlechter Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens vor.

Der *APPADL* Fragebogen ist zuverlässig und validiert für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und Adipositas (46).

### IW-SP

Der *IW-SP* Fragebogen besteht aus drei Fragen, die erfassen sollen, inwiefern das Körpergewicht die Selbstwahrnehmung beeinflusst, zum Beispiel "Wenn Sie sich mit anderen vergleichen, wie oft fühlen Sie sich aufgrund Ihres Gewichts unglücklich?" Jede der drei Fragen kann auf einer Skala von 1-5 bewertet werden, wobei 1 *immer* und 5 *nie* bedeutet. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei einer positiven Selbstwahrnehmung und ein niedriger bei einer negativen Selbstwahrnehmung vor.

Der IW-SP Fragebogen ist zuverlässig und validiert für Patienten mit Adipositas (47).

### **LBSS**

Der *LBSS* Fragebogen enthält zwei Kategorien, den *Behavior Section Score* zur Erfassung von Verhaltensänderungen aus Angst vor Hypoglykämien und den *Worry Section Score* zur Erfassung der Sorge vor Hypoglykämien während der letzten vier Wochen. Die Verhaltensänderungen werden über 15 Fragen und die Sorge vor Hypoglykämien über weitere18 Fragen erfasst. Jede der Fragen kann auf einer Skala von 0-4 bewertet werden, wobei 0 *nie* und 4 *immer* bedeutet. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei starken Verhaltensänderungen und großer Sorge vor Hypoglykämien vor.

Der LBSS Fragebogen ist validiert für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (48, 49).

## $DTSQ_s$

Der *DTSQ<sub>s</sub>* Fragebogen enthält acht Fragen zur Erfassung von Veränderungen der Zufriedenheit mit der Medikation, Veränderungen in der wahrgenommenen Häufigkeit von Hyperglykämien und von Veränderungen in der wahrgenommenen Häufigkeit von Hypoglykämien.

Jede der acht Fragen kann auf einer Skala von 0 - 6 bewertet werden. Für die Fragen 1 und 4 - 8 zeigen höhere Werte eine größere Zufriedenheit an. Die Fragen 2 und 3 betreffen die wahrgenommene Häufigkeit von Hyper- und Hypoglykämien und werden getrennt ausgewertet; hier markieren niedrige Werte eine geringere wahrgenommene Häufigkeit an Hyper- und Hypoglykämien (50).

## DSC-r

Der *DSC-r* Fragebogen dient der Erfassung der Belastung durch Diabetes-bedingte Symptome wie kardiovaskuläre Ereignisse, kognitiver Stress, Erschöpfung, hyper- bzw. hypoglykämische Symptome sowie neuropathische, psychologische und visuelle Symptome.

Die verschiedenen Symptome werden, rückblickend auf die vergangenen vier Wochen, auf einer 5-Punkte Skala bewertet, wobei 1 *nicht störend* und 5 *extrem* bedeutet. Symptome, die nicht aufgetreten sind, werden mit 0 bewertet. Ein hoher Gesamtwert kennzeichnet demnach eine hohe Belastung durch Diabetes-bedingte Symptome.

Der DSC-r Fragebogen ist zuverlässig und für Patienten mit Typ 2 Diabetes validiert (51).

## Patientenpräferenz.

Zusätzlich zu den vorn beschriebenen Instrumenten zur Erfassung der *Patient Reported Outcomes* der AWARD-3 Studie wurde eine Patientenpräferenzuntersuchung durchgeführt. Anhand einer indirekten Befragung und der anschließenden Auswertung mittels *Conjoint Analyse* wird dabei der deutsche Versorgungskontext abgebildet.

Die vom IQWiG akzeptierte und in Modul 3 beschriebene Untersuchung korrespondiert mit den PRO Messinstrumenten der AWARD-3 Studie. Die drei relevanten Aspekte, denen unter den Patientenpräferenzen die höchste Bedeutung zugemessen wurde, sind demnach zum einen Häufigkeit und Zeitpunkte der Injektion (33,1 %), der Einfluss der Therapie auf die Lebensführung und das allgemeine Lebensgefühl (16,7 %), sowie die Häufigkeit von Unterzuckerungen bzw. im Zusammenhang mit Dulaglutid die Abwesenheit von Hypoglykämien (15,0 %). Als Aspekte der Patientenpräferenz, denen eine mindestens durchschnittliche Relevanz attestiert wurde, können außerdem die flexible Teilhabe am Leben (10,6 %) und das Körpergewicht (10,0 %) ergänzt werden.

Diese Ergebnisse entsprechen denen des APPADL, beides zusammen zeigt einen numerischen Vorteil zugunsten von Dulaglutid bezüglich der körperlichen Aktivitäten. Die Patientenpräferenzuntersuchung bestätigt zudem die Vorstellung, dass der Einfluss der Behandlung auf die Lebensführung und die flexible Teilhabe an Alltagsaktivitäten für die Patienten von großer Bedeutung sind. Zusätzlich ist der Untersuchung zu entnehmen, dass die Patienten bei den entsprechenden Wahlentscheidungen bewusst häufiger die Möglichkeit gewählt haben, bei der eine flexible und normale Teilhabe am Leben geboten wurde.

Ein ähnliches Bild ergibt sich bei dem Merkmal Abwesenheit von Hypoglykämien, das von den Probanden im Ranking der relativen Wichtigkeiten die dritthöchste Präferenz hat. Die Verteilung zwischen den drei Attributausprägungen zeigt hier, dass eine Therapie, die häufige Unterzuckerungen mit sich bringt, nicht akzeptabel ist.

Analog verhält es sich beim *Outcome*-Parameter "Gewicht" der Patientenpräferenzuntersuchung und des IW-SP.

Insgesamt konnten mit der durchgeführten Präferenzstudie patientenrelevante Endpunkte bei Patienten mit einer injektablen Therapie identifiziert werden. Die Präferenzen bestätigen die Ergebnisse der *Patient Reported Outcomes* der AWARD-3 Studie (52).

## Sicherheit/Nebenwirkungen

# Hypoglykämien

Hypoglykämien wurden anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einer der nachfolgend benannten Hypoglykämien über den Zeitraum von 26 und 52 Wochen erfasst. Hypoglykämische Ereignisse wurden gemäß Studienprotokoll basierend auf zwei unterschiedlichen Blutglukose cut-off-Werten klassifiziert, dabei entspricht der höhere cut-off mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) den ADA Guidelines (53) und auch der aktuellen Empfehlung der EMA (21) zur Durchführung klinischer Studien im Indikationsgebiet Diabetes. Die Arbeitsgruppe Hypoglykämie der ADA begründet die Empfehlung von 70 mg/dL als Schwellenwert zur Diagnose einer hypoglykämischen Episode zum einen damit, dass bei Unterschreitung eines Blutglukosespiegels von etwa 70 mg/dL die Gegenregulation durch ansteigende Glukagonspiegel einsetzt. Zum anderen ist nach früheren Episoden mit Glukosespiegeln < 70 mg/dL die sympathoadrenale Reaktion auf weitere Hypoglykämien abgeschwächt oder sie bleibt aus, und der Patient nimmt die Hypoglykämie nicht mehr angemessen wahr (hypoglycemia unawareness) (53). Der niedrigere cut-off mit Blutglukosewerten < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) entspricht den EMA 'Note for Guidance' (54) aus dem Jahr 2002, die für klinische Studien einen gegenüber der klinischen Praxis niedrigeren Grenzwert fordert, um den Vorteil einer Behandlung gegenüber einer anderen sichern zu können. Der Blutglukose-cut-off (< 70 mg/dL), erfasst erwartungsgemäß mehr Ereignisse.

Die Gesamtrate der Hypoglykämien schließt gemäß Studienprotokoll und -bericht alle bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (einschließlich schwerer Hypoglykämien), asymptomatische Hypoglykämien, unbestimmte Hypoglykämien und mit "vermutlich" eingestufte symptomatische Hypoglykämien (Blutglukosewert  $\leq$  70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)) ohne nicht-schwere Hypoglykämien ein. Hypoglykämien wurden dabei wie folgt unterteilt und definiert:

- bestätigte symptomatische Hypoglykämie: Ereignis mit Symptomen einer Hypoglykämie und einem Blutglukosewert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)
- asymptomatische Hypoglykämie: Ereignis ohne typische Symptome einer Hypoglykämie, aber mit Blutglukosewerten  $\leq 70 \text{ mg/dL}$  (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L).
- mit "vermutlich" eingestufte symptomatische Hypoglykämie: Ereignis mit typischen Symptomen einer Hypoglykämie, ohne gemessene Blutglukosewerte, das aber aufgrund der Symptomatik wahrscheinlich durch Blutglukosewerte ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) ausgelöst wurde.
- nächtliche Hypoglykämie: Jegliches Hypoglykämieereignis, das während der Schlafenszeit stattfand.

- nicht-nächtliche Hypoglykämien: Jegliches Hypoglykämieereignis, das nicht während der Schlafenszeit stattfand.
- unbestimmte Hypoglykämie: Ereignis ohne Angaben zu den typischenSymptomen einer Hypoglykämie, aber mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L).
- schwere Hypoglykämie: Episode, in der der Patient Fremdhilfe (im Sinne einer aktiven Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon) benötigt oder Wiederbelebungsmaßnahmen erforderlich sind. Episoden konnten mit neuroglykopenischen Zuständen bis hin zu Krampfanfällen oder Koma verbunden sein. Auch ohne Plasmaglukosemessung wurde eine neurologische Regeneration, die der Normalisierung des Plasmaglukosespiegels zugeordnet werden konnte, als ausreichend sicherer Nachweis bewertet, dass die Episode durch niedrige Blutglukosewerte verursacht wurde. Dabei wurden schwere Hypoglykämien in die folgenden Subkategorien unterteilt:
- schwere Hypoglykämien mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)
- schwere Hypoglykämien mit Blutglukosewerten < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)
- schwere Hypoglykämien mit Blutglukosewerten > 70 mg/dL (3,9 mmol/L)
- schwere Hypoglykämien mit fehlenden Blutglukosewerten

Hypoglykämien sind vor allem für Patienten mit langer Erkrankungsdauer und makrovaskulären Veränderungen ein erheblicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wurde in den Nutzendossiers nach § 35a SGB V von Sitagliptin und Saxagliptin (12, 13) bereits festgestellt.

Hypoglykämien können zu Störungen des myokardialen Blutflusses und zu myokardialen Ischämien führen und damit myokardiale Schäden verursachen. Speziell Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für posthypoglykämische kardiovaskuläre Episoden, die letztlich auch tödlich enden können (15) (Modul 3).

Bestimmte Personengruppen sind nicht nur selbst besonders gefährdet, wenn sie eine Hypoglykämie erleiden (wie z. B. LKW-Fahrer und Personen, die Maschinen führen oder in physisch exponierten Positionen arbeiten, sowie Senioren), sondern können auch eine Gefahr für andere darstellen. Allein die Gefahr von Hypoglykämien beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit, kann zum Entzug der Fahrerlaubnis führen und bedingt für den Patienten einen erheblichen Verlust der Mobilität, erhebliche Einschränkungen der Berufsfähigkeit (55) und Einbußen in der Lebensqualität, die unter Umständen mit erheblichen Einschränkungen sozialer Kontaktmöglichkeiten verbunden sein können. Bei der Bewertung der Daten zu Hypoglykämien ist davon auszugehen, dass Todesfälle durch Hypoglykämien vermutlich nicht in vollem Umfang in der Literatur berichtet werden, so dass deren tatsächliche Zahl unterschätzt wird (7) (Modul 3).

Der Einfluss von Hypoglykämien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Typ 2-Diabetikern ist nachgewiesen (56-59). Bei der Minderung der Lebensqualität spielen Häufigkeit und Schwere der Hypoglykämien eine Rolle (56, 58-60). Die Angst vor Hypoglykämien beeinträchtigt das Sozialleben der Patienten und kann negative Auswirkungen auf die Therapieadhärenz haben (60).

Das Risiko für Hypoglykämien benennt die aktuelle NVL daher als eine wesentliche Determinante für die Wahl der antihyperglykämischen Medikation. Nicht zuletzt bedürfen Hypoglykämien häufig stationärer Behandlung, die mit einem zusätzlichen Ressourcenverbrauch im Gesundheitssystem einhergehen (16, 17).

Der  $HbA_{1c}$ -Wert ist als ein indirektes Maß für den mittleren Blutglukosewert etwa der letzten acht bis zwölf Wochen allgemein, national und international anerkannt.

Die folgenden Sicherheitsendpunkte wurden für den Zeitpunkt von 52 Wochen dargestellt:

- Anzahl Todesfälle
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE (zusätzlich auch für den Zeitpunkt 26 Wochen berücksichtigt)
- Unerwünschte Ereignisse, die bei mindesten 5 % der Patienten auftraten
- Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod

Dabei wurden folgende UE gemäß der Kriterien des AMG (Arzneimittelgesetz) als SUE eingestuft:

- Todesfälle
- stationäre Krankenhausaufenthalte
- jegliche lebensbedrohliche Situation
- anhaltende oder schwerwiegende Arbeits-/Erwerbsunfähigkeit
- Geburtsfehler/-schaden
- jegliches UE, das durch den untersuchenden Arzt als schwerwiegend eingestuft wurde

Des Weiteren wurden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt. Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden UE betrachtet, die auf Grund des Wirkmechanismus oder der Darreichungsform von Dulaglutid bei der Nutzen-/Schadenabwägung potenziell von Bedeutung sein können:

- den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse
- das Pankreas betreffende Ereignisse
- die Schilddrüse betreffende Ereignisse

Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse wurden im Rahmen der UE erfasst und zusätzlich für den Zeitpunkt 26 Wochen berücksichtigt.

Pankreas betreffende Ereignisse

Hinsichtlich des Verdachtes auf eine akute Pankreatitis wurden weitere diagnostische Maßnahmen initiiert, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- (Verdachts-) Diagnose auf eine akute Pankreatitis
- schweres oder schwerwiegendes UE hinsichtlich abdomineller Schmerzen
- bestätigte asymptomatische Pankreasenzym-Erhöhungen: ≥ 1 pankreatisches Enzym (Gesamtamylase, pankreasspezifische Amylase bzw. Lipase) ≥ 3 x ULN (*Upper Limit of Normal*) und bei wiederholter Untersuchung bestätigt

Alle diese Fälle akuter Pankreatitis, Verdacht auf eine akute Pankreatitis, asymptomatisch erhöhten Werten pankreatischer Enzyme oder eines schwerwiegenden UE (abdomineller Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (*Clinical Event Classification* (CEC) *Group*) evaluiert und beurteilt (adjudiziert).

Zur Bestätigung der Diagnose einer akuten Pankreatitis mussten mindestens zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sein:

- abdominelle Schmerzen charakteristisch für eine akute Pankreatitis (meist im Epigastrium lokalisiert und in den Rücken ausstrahlend in etwa der Hälfte der Fälle (61, 62). Dieser Schmerz ist oft mit Übelkeit und Erbrechen assoziiert.
- Serum Amylase und/oder Lipase \ge 3-Faches der ULN (*Upper Limit of Normal*) oder
- charakteristische Veränderungen einer akuten Pankreatitis im Computer Tomogramm (CT) oder in der Magnetresonanz Darstellung (MRI)

Der Schweregrad (leicht, moderat, schwer) wurde anhand der Ranson-Kriterien (63, 64) erfasst.

#### Schildrüse betreffende Ereignisse

Als Ereignis von besonderem Interesse wurde als möglicher Hinweis auf Auffälligkeiten der C-Zellen der Schilddrüse ein Calcitoninanstieg erfasst und adjudiziert. Als weitere mit der Schilddrüse im Zusammenhang stehende UE wurden morphologische oder endokrine Veränderungen (Struma, Schilddrüsenüberfunktion und Schilddrüsenunterfunktion, Hyperparathyreoidismus), Neoplasien (sowohl bösartige wie nicht spezifizierte, einschließlich Zysten und Polypen) und chirurgische Eingriffe an der Schilddrüse berücksichtigt. Zusätzlich wurden alle Informationen aus Schilddrüsenbiopsien gesammelt. Für den Calcitonin-Anstieg galten folgende Grenzwerte: Eine Zunahme ≥ 50 % des Calcitoninwertes im Vergleich zum Ausgangswert und ein absoluter Calcitoninwert zwischen  $\geq 20$  pg/mL und  $\leq 35$  pg/mL erforderten eine Wiederholung der Messung innerhalb eines Monats. Ergab die wiederholte Messung < 10 % Veränderung, konnte der betreffende Patient die Studie fortsetzen, bei einer Zunahme des Wertes um ≥ 10 % musste er die Behandlung beenden und es folgten weitere endokrinologische Untersuchungen. Patienten mit einer Zunahme um ≥ 50 % des Calcitoninwertes im Vergleich zum Ausgangswert und einem absoluten Calcitoninwert > 20 pg/ml und > 35 pg/mL mussten die Patienten die Studienbehandlung beenden und wurden ebenfalls langfristig nachbeobachtet (nicht dargestellt).

Die Minimierung des Risikos von Nebenwirkungen und der Belastungen des Patienten durch die Therapie wird in der NVL als eines der allgemeinen Behandlungs- und Betreuungsziele genannt (2). Die Beeinflussung von Nebenwirkungen, sowohl in Bezug auf Häufigkeit als auch auf Art und Schwere als ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität, wird zudem vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V zu den patientenrelevanten Endpunkten gezählt (22).

Alle bei der Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens betrachteten Endpunkte wurden als patientenrelevant eingestuft, da sie einerseits die krankheitsbedingte Morbidität widerspiegeln und andererseits patientenrelevante Therapieziele abbilden sowie die Behandlungsverträglichkeit und Akzeptanz beschreiben und damit umfassend den Gesundheitszustand des Patienten abbilden. Zu diesem Ergebnis kommt auch das IQWiG, das alle oben genannten Endpunkte als patientenrelevant eingestuft hat (31). Insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien und auch einer Gewichtszunahme stellen zusätzliche relevante Therapieziele einer antihyperglykämischen Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus dar.

## 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I² und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage nur einer klinischen Studie erfolgt.

-

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

## 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und ermöglichen dadurch Schlussfolgerungen, ob die Studienergebnisse durch methodische Faktoren beeinflusst wurden. Sensitivitätsanalysen können sich zum einen auf die Variation meta-analytischer Methodik beziehen (wie z. B. die Verwendung eines Modells mit festen Effekten anstelle eines Modells mit zufälligen Effekten oder die Nicht-Berücksichtigung von Studien mit minderer Qualität). Zum anderen können sie die Robustheit der Resultate der Einzelstudie im Hinblick auf methodische Variation, wie z. B das Ersetzen fehlender Werte, untersuchen. Um Sensitivitätsanalysen durchführen zu können, ist es jedoch erforderlich, dass entsprechende Analysen wie das Ersetzen fehlender Werte bereits in der Einzelstudie durchgeführt wurden.

Zur Überprüfung der Robustheit der verwendeten Methodik wurde bei stetigen Zielvariablen bei fehlenden Messwerten der letztverfügbare imputiert (*Last Observation Carried Forward*, LOCF Methode). Zudem wurde eine *Repeated-Measurement* Analyse der Endpunkte HbA<sub>1c</sub>-Wert und Veränderung des Körpergewichtes im zeitlichen Verlauf durchgeführt, die in diesem Zusammenhang als Sensitivitätsanalyse betrachtet werden kann.

## 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Für die angemessene Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen sollte Folgendes berücksichtigt werden:

Zur Durchführung einer Metaanalyse über verschiedene Studien hinweg gibt der G-BA Analysen verschiedener Subgruppen für die einzelnen Studien vor. Grenzwerte für den Interaktions p-Wert sind laut IQWiG Methodenpapier 4.1 nur in Zusammenhang mit derartigen Metaanalysen erwähnt. Hier wird der Grenzwert von < 0,2 als Hinweis auf eine Effektmodifikation verstanden. Dagegen beschreibt das IQWiG Methodenpapier Version 4.1 in Bezug auf einzelne Studien, dass

"... im Allgemeinen post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen auf Studienebene kritisch zu interpretieren sind..." (22).

Im vorliegenden Fall handelt es sich nur um eine einzelne Studie, sodass keine Metaanalyse durchgeführt werden kann.

 $A\ priori$  waren im Studienprotokoll zur Studie H9X-MC-GBDC (AWARD-3) Subgruppenanalysen für die Endpunkte Hb $A_{1c}$ -Wert, Veränderung des Körpergewichtes und des BMI für folgende Subgruppenkategorien geplant:

- Alter ( $< 65, \ge 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnizität (lateinamerikanischer Herkunft, nicht lateinamerikanischer Herkunft)
- Abstammung (indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas, asiatisch, afroamerikanisch, Verschiedene, kaukasisch, Ureinwohner Hawaiis/Pazifik)
- Ländereffekte (Argentinien, Brasilien, Kanada, Kroatien, Tschechien, Finnland, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Deutschland, Indien, Südkorea, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Slowakei, Südafrika, Spanien, Vereinigte Staaten von Amerika)
- Erkrankungsdauer bezogen auf die mediane Dauer (< 2,5 Jahre,  $\ge 2,5$  Jahre)
- BMI Ausgangswert bezogen auf den BMI Median (< 32,6 kg/m², ≥ 32,6 kg/m²)
- Vorbehandlung (ja, nein)
- HbA $_{1c}$ -Ausgangswert ( $\leq$  8,5 % und > 8,5 %; nur für die Auswertung des Endpunktes HbA $_{1c}$ )

Basierend auf dem für Metaanalysen vorgegebenen p-Wert von < 0,2 wurden Ergebnisse im Detail dargestellt. Da es sich um eine einzelne Studie und keine Metaanalyse handelt, sind die Ergebnisse wie oben dargestellt kritisch zu interpretieren.

Da in der Monotherapie (Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg) kein Zusatznutzen gegenüber der ZVT (Sulfonylharnstoff) beansprucht wird, wurde auf weitere Subruppenanalysen verzichtet.

## 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als "Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen"<sup>8</sup>, "Multiple-Treatment-Meta-Analysen"<sup>9</sup> oder auch "Netzwerk-Meta-Analysen"<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.(65-68)

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

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

\_

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

- Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.
- Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.
- Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.
- Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programm-codes).
- Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.

Nicht zutreffend.

## 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

## **4.3.1** Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

## **4.3.1.1** Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H8L-MC-IQBA*	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag	<u>Injektionspen</u> ED Placebo, s. c <u>Befüllte Spritze</u> ED Placebo, s. c.
H8L-MC-IQBE*	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag	Injektionspen ED Placebo, s. c.
H9X-CR-GBDK	CR-GBDK nein ja laufend		52 Wochen	Dula Dulaglutid (1,5 mg/0,75 mg, q. wk., s. c.)  + Metformin (nicht näher definiert)  ± Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert)  Insulin glargin Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.)  + Metformin (nicht näher definiert)  ± Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert)	
H9X-EW-GBDL	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Part A zwei von drei Dosierungen Dulaglutid (0,5 mg/ Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg) und Placebo (ED, s. c., gesunde Studienteilnehmer)  Part B Dulaglutid (0,5 mg/ Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg/Placebo, q. wk., s. c., 4 Wochen lang, erkrankte)
H9X-EW-GBDM	nein	ja	abgeschlossen	5 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c., ab Woche 2) <u>Placebo</u> Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-EW-GBDO	nein	ja	abgeschlossen	15 Tage	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg, ED, s. c., Tag 1, für 4 verschiedene Behandlungsgruppen: normale/milde/moderate/schwere Leber- funktionsstörung)
H9X-JE-GBCB*	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag	<u>Dula</u> Dulaglutid (0,3 mg/1 mg/3/ mg 6 mg, ED, s. c.) <u>Placebo</u> Placebo (ED, s. c.)
H9X-JE-GBCG	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg/0,75 mg, q. wk., s. c.) + Placebo (1-3x tgl. oral) <u>Glimepirid</u> Glimepirid (1-3 mg/Tag, 1-3x tgl., oral) + Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-JE-GBCL*	nein	ja	abgeschlossen	5 Wochen	Gruppe 1 Dulaglutid (1,0 mg, q. wk., s. c.) Gruppe 2 Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c.) oder Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-JE-GBCZ	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (0,25 mg /0,5 mg /0,75 mg, q. wk., s. c.) <u>Placebo</u> Placebo (q. wk., s. c.)

Stand: 30.01.2015

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 83 von 295

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-JE-GBDP	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (0,75 mg, q. wk., s. c., 26 Wochen lang verblindet, dann 26 Wochen lang <i>open-label</i> ) <u>Placebo</u> Placebo (q. wk., s. c., 26 Wochen, verblindet, dann 26 Wochen lang <i>Open-Label</i> -und Austausch zu Dulaglutid 0,75 mg) <u>Liraglutid</u> Liraglutid (0,3 mg/0,6 mg/0,9 mg für die 1/2 Woche/restliche Zeit, q. wk., s. c., 26 Wochen, verblindet, dann 26 Wochen lang <i>open-label</i> )
H9X-JE-GBDQ	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (0,75 mg, q. wk., s. c.) + Monotherapie (Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Glitazone, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, Glinide)
H9X-JE-GBDY	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (0,75 mg, q. wk., s. c.)  + Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert) und oder  + Biguanid (nicht näher definiert) <u>Insulin glargin</u> Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.)  + Sulfonylharnstoff (nicht näher definiert) und oder  + Biguanid (nicht näher definiert)
H9X-MC-GBCA*	nein	ja	abgeschlossen	3 Einzeltermine	Gruppe 1 Periode 1 Dulaglutid (0,1 mg, s. c.) oder Placebo Periode 2 Dulaglutid (1,0 mg, s. c.) oder Placebo Periode 3 Dulaglutid (6,0 mg, s. c.) oder Placebo Gruppe 2 Periode 1 Dulaglutid (0,3 mg, s. c.) oder Placebo Periode 2 Dulaglutid (3,0 mg, s. c.) oder Placebo Periode 3 Dulaglutid (12,0 mg, s. c.) oder Placebo
H9X-MC-GBCC*	nein	ja	abgebrochen	1 Tag	Dula Dulaglutid (7 oder 4 mg**, ED, s. c.)  Moxifloxacin Moxifloxacin (400 mg, ED, oral)  Placebo ED, s. c.  **Die initial geplante Dosis von 7 mg, wurde nicht gut vertragen. Nachdem 54 Studienteilnehmer diese Dosis erhielten wurde die Dosis auf 4 mg reduziert. Die Dosis von 4 mg wurde ebenfalls schlecht vertragen. Nachdem 55 Studienteilnehmer diese Dosis erhielten wurde die Medikation vorübergehend abgesetzt und die Studie formal abgebrochen.
H9X-MC-GBCD*	nein	ja	abgeschlossen	5 Wochen	<u>Dula Dulaglutid (0,05/0,3/1,0/3,0/5,0/8,0 mg, q. wk., s. c.)</u> <u>Placebo</u> Placebo (q. wk., s. c.)

Stand: 30.01.2015

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 84 von 295

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-MC-GBCF AWARD-5	ja	ja	abgeschlossen	104 Wochen	Dula Dulaglutid (3,0 mg/2,0 mg/1,5 mg/1,0 mg/0,75 mg/0,5 mg/0,25 mg, q. wk., s. c., bis zum Entscheidungszeitpunkt dann 1,5/0,75 mg)  + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral)  Placebo/Sitagliptin Placebo (q. wk., s. c. +q. d., oral, 26 Wochen, dann Austausch gegen Sitagliptin, oral)  + Sitagliptin (ab 26 Woche, 100 mg, q. d., oral)  + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral)  Sitagliptin Sitagliptin (100 mg, q. d., oral)  + Placebo (q. wk., s. c.)  + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral)
H9X-MC-GBCH*	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Gruppe 1 Dulaglutid (1 mg, q. wk., s. c.)  + Acetaminophen (1 g, an den Tagen 1, 3, 24, 36, oral)  Gruppe 2 Dulaglutid (3 mg, q. wk., s. c.)  + Acetaminophen (1 g, an den Tagen 1, 3, 24, 36, oral)
H9X-MC-GBCI	nein	ja	abgeschlossen	30 Tage	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg, ED, s. c.) <u>Placebo</u> Placebo (ED, s. c.)
H9X-MC-GBCJ EGO	nein	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Dulaglutid (0,5 mg/1,0 mg, q. wk., s. c., 4 Wochen 0,5 mg gefolgt von 12 Wochen 1,0 mg)  Dulaglutid (1,0 mg, q. wk., s. c.)  Dulaglutid (1,0 mg/2,0 mg, q. wk., s. c., 4 Wochen 1,0 mg gefolgt von 12 Wochen 2,0 mg)  Placebo Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-MC-GBCK	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (0,1 mg/0,5 m /1,0 mg/1,5 mg, q. wk., s. c.) <u>Placebo</u> Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-MC-GBCM*	nein	ja	abgeschlossen	Einzeltermin	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg, s. c.)
H9X-MC-GBCN*	nein	ja	abgeschlossen	3 Wochen	<u>Dula Dulaglutid</u> (1,5 mg, q. wk., s. c., an Tag 1 von Periode 1, 2 und 3)

Stand: 30.01.2015

Dulaglutid (Trulicity®) Seite 85 von 295

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-MC-GBCO	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Part 1 Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c., 4 Wochen) + Lisinopril (verschriebene Dosis, q. d., morgens, oral, 25 Tage lang) Placebo (q. wk., s. c., 4 Wochen lang) + Lisinopril (verschriebene Dosis, q. d., morgens, oral, 25 Tage lang) Part 2 Dulaglutid (1,5 mg, ED, s. c., an Tag 1 und Tag 5), Metoprolol (100 mg, q. d., oral, 7 Tage)
H9X-MC-GBCP	nein	ja	abgeschlossen	14 Tage	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c., Tag 1 von Periode 2) <u>Atorvastatin</u> Atorvastatin (40 mg, orale ED an Tag 1, gefolgt von 7-10 Tagen Wash-out, gefolgt von Periode 2, orale ED an Tag 3 der Periode 2)
H9X-MC-GBCQ	nein	ja	abgeschlossen	84 Tage	Ortho-Cyclen (q. d., oral, 28 Tage in Lead-in-Phase, und 2 weitere 28 Tage Zyklen) + Dulaglutid (1,5 mg, ED, s. c., an Tag 19)
H9X-MC-GBCR	nein	ja	abgeschlossen	17 Tage	Digoxin (1 mg, oral, an Tag 1, à 4 Tabletten, gefolgt von 0,25 mg, oral, ab Tag 2 bis 17) + Dulaglutid (1,5 mg, 2 Einzeldosen, s. c., an Tag 8 und 15)
H9X-MC-GBCS	nein	ja	abgeschlossen	28 Tage	Sequenz A: Warfarin (10 mg, ED, oral, an Tag 1 von Periode 1, gefolgt von 24 Tagen Wash-out, weitere ED an Tag 3 von Periode 2)  + Dulaglutid (1,5 mg ED, s. c., an Tag 1 von Periode 2)  Sequenz B Dulaglutid (1,5 mg ED, s. c., an Tag 1 von Periode 1, gefolgt von 24 Tagen Wash-out)  + Warfarin (10 mg, ED, oral, an Tag 3 von Periode 1, gefolgt von 24 Tagen Wash-out, weitere ED an Tag 1 von Periode 2)
H9X-MC-GBCT*	nein	ja	abgeschlossen	6 Wochen	<u>Dula Dulaglutid (0,15 mg/0,5 mg/0,75 mg, q. wk., s. c.)</u> <u>Placebo Placebo (q. wk., s. c.)</u>

Stand: 30.01.2015

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 86 von 295

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

Stand: 30.01.2015

Dulaglutid (Trulicity®) Seite 87 von 295

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)	Studiendauer	Therapiearme
H9X-MC-GBDE AWARD-6	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Dula Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c.)  + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral)  Liraglutid Liraglutid (0,6 mg, q. d., s. c., 7 Tage, dann 1,2 mg, q. d., s. c., 7 Tage lang, dann 1,8 mg, q. d., s. c., 7 Tage lang)  + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral)
H9X-MC-GBDG AWARD-8	nein	ja	laufend	24 Wochen	Dula Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c.)  + Glimepirid (nicht näher definiert)  Placebo Placebo (q. wk., s. c.)  + Glimepirid (nicht näher definiert)
H9X-MC-GBDI AWARD-9	nein	ja	laufend	28 Wochen	Dula Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c.) + Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Metformin (≥ 1.500 mg/Tag, oral)
					Placebo Placebo (q. wk., s. c.) + Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.) + Metformin (\geq 1.500 mg/Tag, oral)
H9X-MC-GBDJ REWIND	nein	ja	laufend	8 Jahre	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg, q. wk., s. c.) <u>Placebo</u> Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-MC-GBDN	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg/0,75 mg, q. wk., s. c.) <u>Placebo</u> Placebo (q. wk., s. c.)
H9X-MC-GBDR	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Part A Dulaglutid (0,1 mg, ED, intravenöse Injektion) Part B Dulaglutid (1,5 mg, s. c. ED/0,1 mg, ED, intravenöse Injektion) Part C Dulaglutid (0,75 mg, ED, intramuskuläre mit Wechsel zu intravenöser Injektion, und vice versa, zwischen Wechsel 4 Wochen Wash-out)
H9X-MC-GBDT	nein	ja	abgeschlossen	30 Tage	<u>Dula</u> Dulaglutid (1,5 mg, ED, s. c. mit manueller Spritze, gefolgt von 28 Tagen Wash-out, 1,5 mg, ED, s. c. mit Injektionspen, gefolgt von 28 Tagen Wash-out)

Stand: 30.01.2015

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 88 von 295

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)	Studiendauer	Therapiearme	
H9X-MC-GBDW	nein	ja	abgeschlossen	40 Tage	Behandlung 1 Dulaglutid (1,5 mg, ED, s. c., gefolgt von 21 Tagen Wash-out, zwei weitere Einzeldosen in Sitagliptinphase an Tag 5 und 12) + Sitagliptin (100 mg, q. d., oral, 18 Tage lang)  Behandlung 2 Sitagliptin (100 mg, q. d., oral, 18 Tage lang, gefolgt von 21 Tagen Wash-out) + Dulaglutid (zwei Einzeldosen in Sitagliptinphase an Tag 5 und 12, weitere 1,5 mg ED, s. c.)	
H9X-MC-GBDX AWARD-7	nein	ja	laufend	52 Wochen	Dula Dulaglutid (1,5 mg /0,75 mg, q. wk., s. c.)  + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s. c.)  Insulin glargin Insulin glargin (zieltitriert, q. d., s. c.)  + Insulin Lispro (zieltitriert, q. d., s. c.)	
	* Studien wurden ausschließlich vom pharmazeutischen Unternehmen bereitgestellt und wurden nicht über die Studienregistersuche gefunden. ED: Einzeldosis; q. d.: quaque die (1x täglich); q. wk.: 1x wöchentlich; s. c.: subcutaneous (subkutan); tgl.: täglich					

Stand: 30.01.2015

Quelle: (69)

Dulaglutid (Trulicity®) Seite 89 von 295

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 in Tabelle 4-11 wird zum Zeitpunkt 01.12.2014 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
H8L-MC-IQBA*	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention/Vergleichsintervention (Spritze/Pen) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H8L-MC-IQBE*	Intervention/Vergleichsintervention (Injektionspen Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)  Phase-I-Studie, einarmig (A5)  Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-CR-GBDK	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid+ Metformin + Sulfonylharnstoff/Insulin glargin + Metformin + Sulfonylharnstoff) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)
H9X-EW-GBDL	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)  Phase-I-Studie, einarmig. (A5)  Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-EW-GBDM	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo mit begleitender OAM-Monotherapie) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-EW-GBDO	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-JE-GBCB*	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/ zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-JE-GBCG	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
H9X-JE-GBCL*	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
	Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-JE-GBCZ	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/
	zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
	Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-JE-GBDP	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo oder Liraglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
H9X-JE-GBDQ	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Sulfonylharnstoff/Biguanid/Thiazolidinedione/alpha-Glukosidase-Inhibitor/Glinide) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
	Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5)
H9X-JE-GBDY	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Sulfonylharnstoff + Biguanid/Insulin glargin + Sulfonylharnstoff + Biguanid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
H9X-MC-GBCA*	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1)
	Intervention/Vergleichsintervention~(0,1/1,0/6,0~mg~Dulaglutid~oder~Placebo/0,3/3,0/12,0~mg~Dulaglutid~oder~Placebo)~entspricht~nicht~Intervention/
	zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
	Phase-I-Studie. (A5)
	Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCC*	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1)
	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Moxifloxacin + Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
	Phase-I-Studie, einarmig. (A5)
	Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCD*	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
	Phase-I-Studie. (A5)
	Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCF AWARD-5	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Sitagliptin/Sitagliptin + Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
H9X-MC-GBCH*	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1)
	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Acetaminophen/Dulaglutid + Acetaminophen) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
	Phase-I-Studie, einarmig. (A5)
	Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCI	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1)
	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
	Phase-I-Studie, einarmig. (A5)
	Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCJ EGO	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
	Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCK	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
	Studiendauer zu kurz. (A6)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
H9X-MC-GBCM*	Intervention/keine Vergleichsintervention (Dulaglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCN*	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren (A1) Intervention (Dulaglutid)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCO	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Metoprolol oder Lisinopril/Lisinopril + Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)  Phase-I-Studie, einarmig. (A5)  Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCP	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid + Atorvastatin) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCQ	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid + Ortho-Cyclen)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCR	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid + Digoxin)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCS	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid + Warfarin) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBCT*	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid in falscher Konzentrationen/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
H9X-MC-GBDA AWARD-1	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Exenatid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
H9X-MC-GBDB AWARD-2	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Metformin + Glimepirid/ Insulin glargin + Metformin + Glimepirid) entspricht nicht Intervention/ zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie			
H9X-MC-GBDD AWARD-4	Die Studie enthält die falsche Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Lispro ±Metformin/Glargin + Lispro ±Metformin). (A2/A3)			
H9X-MC-GBDE AWARD-6	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Metformin/Liraglutid + Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)			
H9X-MC-GBDG AWARD-8	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)			
H9X-MC-GBDI AWARD-9	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Insulin glargin + Metformin/Placebo + Insulin glargin + Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)			
H9X-MC-GBDJ REWIND	Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)  Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/ zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)  Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)			
H9X-MC-GBDN	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/ zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)			
H9X-MC-GBDR	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)			
H9X-MC-GBDT	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)			
H9X-MC-GBDW	Intervention (Dulaglutid + Sitagliptin)/keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)			
H9X-MC-GBDX AWARD-7	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)			
tersuche gefunden. A: Ausschlussgrund	chließlich vom pharmazeutischen Unternehmen bereitgestellt und wurden nicht über die Studienregis- n- und Ausschlusskriterien siehe Tabelle 4-2.			

### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

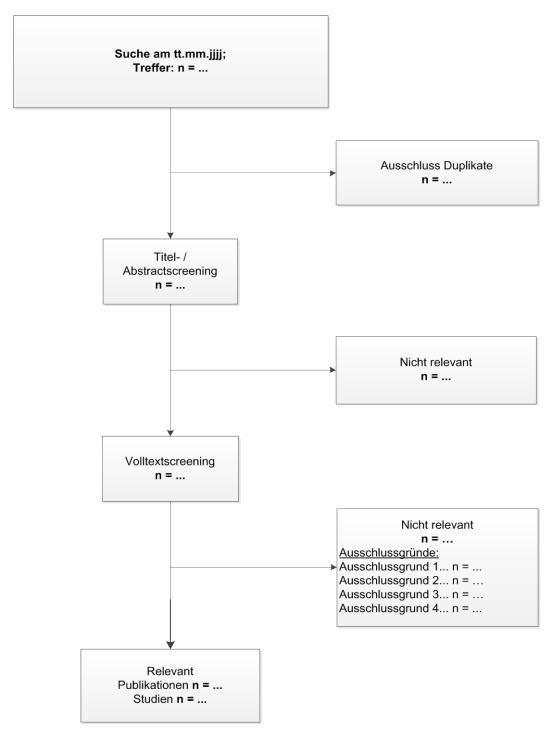


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

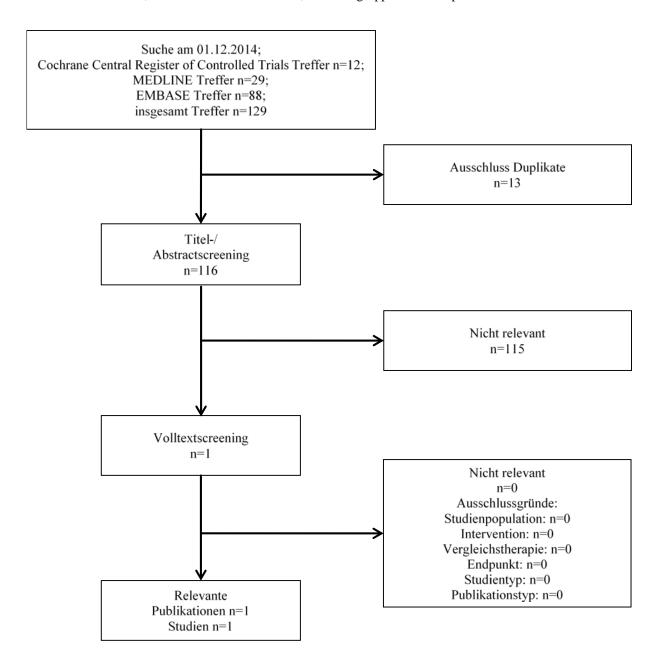


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifizierung von relevanten Studien wurden neben internen Informationsquellen und Datenbanken von *Eli Lilly and Company*, eine systematische Literaturrecherche sowie eine Studienregistersuche zur Informationsbeschaffung herangezogen.

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken über die Suchoberfläche auf der Internetseite des DIMDI durchgeführt (Suchzeitpunkt: 01.12.2014).

Um Dulaglutid als Alternative für eine medikamentöse Erstlinientherapie mit Metformin zu evaluieren, falls diese kontraindiziert ist oder nicht toleriert wird, wurden Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen direkt miteinander verglichen. Dazu wurde anhand der direkt vergleichenden Studie AWARD-3 der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Dulaglutid als Monotherapie gegenüber der Studienvergleichstherapie Metformin bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (nach WHO Diagnosekriterien) untersucht. Metformin wird aufgrund seiner nachgewiesenen Wirksamkeit und einer vergleichsweise niedrigen Hypoglykämierate (6) unstrittig als das Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen. Zur Evaluation einer geeigneten Alternativtherapie, wenn Metformin kontraindiziert ist oder nicht toleriert wird, wurde Dulaglutid daher im direkten Vergleich zu Metformin untersucht. Die Suche wurde für den Suchbegriff "Dulaglutide" und "LY2189265" durchgeführt. Bei dem Auswahlfeld "Indikation" wurde auf Typ 2 Diabetes mellitus eingeschränkt. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur und auf randomisierte, kontrollierte Studien beschränkt. Das vollständige Suchprofil befindet sich im Anhang 4-A. Die Selektion gemäß den Einschlusskriterien erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer. Voneinander abweichende Einstufungen wurden diskutiert (ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerters) und im Konsens behoben.

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 01.12.2014 statt und erzielte insgesamt 129 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=13) wurden Titel und Abstrakt der verbleibenden 116 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (s. Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Es wurde eine Studie/Publikation identifiziert, als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

## 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 4-11) 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 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch biblio- grafische Literatur- recherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)		
H9X-MC-GB DC AWARD-3	<u>clinicaltrials.gov</u> NCT01126580 (70) <u>ICTRP</u> NCT01126580 (71) <u>EU-CTR</u> 2009-014841-10 (72)	ja	ja	abgeschlossen		
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization						

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Der Studienstatus in Tabelle 4-13 wird zum Zeitpunkt 01.12.2014 abgebildet.

## 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studi	enkategorie		verfügbare Quellen <sup>a</sup>					
Studie	Studie zur Zu- lassung des zu bewertenden Arzneimittels	gesponserte Studie <sup>b</sup>	Studie Dritter	Studienbericht	Registereintrag <sup>c</sup>	Publikation			
	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])			
aktivkontrolliert, Zulassungsstudie									
H9X-MC-GBDC AWARD-3, NCT01126580, 11375, 2009-014841-10	ja	ja	nein	ja (4)	ja clinicaltrials.gov NCT01126580 (70) ICTRP NCT01126580 (71) EU-CTR 2009-014841-10 (72)	ja (73)			
placebokontrolliert									
nicht zutreffend.	nicht zutreffend.								
aktivkontrolliert,	zweckmäßige Verg	gleichstherapie	(n)*						
nicht zutreffend.									

	Studi	enkategorie		verfügbare Quellen <sup>a</sup>			
Studie	Studie zur Zu- lassung des zu bewertenden Arzneimittels	gesponserte Studie <sup>b</sup>	Studie Dritter	Studienbericht	Registereintrag <sup>c</sup>	Publikation	
	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	

a: Bei Angabe "ja" sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

<sup>\*</sup> eine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie steht nicht zur Verfügung, daher wird ein indirekter Vergleich herangezogen.

ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization

# 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-A zu hinterlegen.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <rct, blind="" cross-over="" det="" doppel-="" einfach="" etc.="" lel="" offen,="" paral-="" verblin-=""></rct,>	Population <relevante b.="" charak-="" schweregrad="" teristika,="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomi- sierten Patienten)	Studiendauer <ggf. be-<br="" run-in,="">handlung, Nachbe- obachtung&gt;</ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
H9X-MC-GBDC (AWARD-3)	RCT, Phase III, doppel-blind, parallel, aktiv-kontrolliert, multizent-risch (in 101 Studien-zentren in 19 Ländern)	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit T2DM (≥3 Monate), die trotz Diät und Bewegung und/oder Behandlung mit maximal einem OAM außer TZD (außer der nach lokalem Label maximal empfohlenen Tagesdosis) keine ausreichende Blutglukosekontrolle aufweisen, bei der Screening Visite V1 einen HbA <sub>1c</sub> -Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,5 % haben, ein stabiles Gewicht (±5%) ≥3 Monate vor der Screening Visite und einen BMI zwischen 23 und 45 kg/m² haben.	Randomisiert: Gesamt: (n = 807) Dula 0,75 mg: (n = 270) Dula 1,5 mg: (n = 269) Met: (n = 268)	Lead-in-Phase, 2 Wochen  Behandlungsphase, 52 Wochen  Follow-up-Phase, 4 Wochen	International (Argentinien, Brasilien, Kanada, Kroatien, Tschechien, Finnland, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Deutschland, Indien, Südkorea, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Slowakei, Südafrika, Spanien, Vereinigte Staaten von Amerika) 05/2010 – 06/2012	Primärer Endpunkt:  HbA <sub>1c</sub> -Wert-Änderung zum Zeitpunkt Woche 26 im Vergleich zum Ausgangswert  Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität*  Blutglukosekontrolle – HbA <sub>1c</sub> -Wert Veränderungen des Körpergewichtes und des Body Mass Index (BMI) Kardiovaskuläre Morbidität* Zerebrovaskuläre Morbidität* Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität* Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit/Nebenwirkungen

Stand: 30.01.2015

APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; BMI: Body-Mass-Index; EKG: Elektrokardiogramm; DSC-r: Diabetes Symptoms Checklist–revised; DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; HbA<sub>1c</sub>-Wert: glykiertes Hämoglobin; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; OAM: orale antihyperglykämische Medikamente; q. d.: quaque die (1x täglich); q. wk.: 1x wöchentlich; s. c.: subcutaneous (subkutan); T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; tgl.: täglich

Quelle: Studienbericht (4)

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 102 von 295

<sup>\*</sup>im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse, SOC für kardiale respektive zerebrale Ereignisse

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dulaglutid	Metformin	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
H9X-MC-GBDC (AWARD-3)	Dula 0,75/1,5 mg, q. wk., s. c. + Placebo q. AM, q PM, oral	2.000 mg Metformin täglich (mindestens 1.500 mg mussten toleriert werden), q. AM, q PM, je 1.000 mg oral + Placebo q. wk., s. c.	Screening: V 1 Untersuchung und Auswahl der Patienten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien.  Lead-in-Phase, 2 Wochen, von V 1 – 2: Die Patienten wurden angewiesen, alle OAM abzusetzen, erhielten einen Diät- und Bewegungsplan. Zur Übung der subkutanen Injektion erhielten die Patienten Placebo-gefüllte Spritzen und sollten die subkutane Injektion trainieren. Während V2 wurden alle Patienten durch IVRS einer der drei Behandlungsgruppen zugeteilt.  Behandlungsphase, 52 Wochen, von V 2 – 8: Die Patienten wurden mit Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) (q. wk., s. c) bzw. 2.000 mg Metformin (mindestens 1.500 mg mussten toleriert werden) (q. AM, q PM, je 1.000 mg oral) behandelt.

Stand: 30.01.2015

IVRS: Interactive Voice Response System; OAM: orale antihyperglykämische Medikamente; q. AM.: quaque AM (1x morgens); q. PM.: quaque PM (1x abends); q. wk.: 1x wöchentlich; s. c.: subcutaneous (subkutan); tgl.: täglich; V:Visit;

Quelle: Studienbericht (4)

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I)

Studie				Ethnizität	
Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht w/m, n (%)	lateinamerikanisch/nicht-lateinamerikanisch, n (%)	Erkrankungsdauer (Jahre) MW (SD)
H9X-MC-GB	DC, AWA	RD-3			
Dulaglutid (0,75 mg)	270	55,90 (10,68)	152 (56,3)/118 (43,7)	87 (32,2)/183 (67,8)	2,60 (2,17)
Dulaglutid (1,5 mg)	269	55,51 (10,38)	155 (57,6)/114 (42,4)	90 (33,5)/179 (66,5)	2,65 (1,50)
Metformin	268	55,26 (10,10)	147 (54,9)/121 (45,1)	95 (35,4)/173 (64,6)	2,63 (1,83)
		andardabweichung ) Tabelle GBDC.11.1			

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 103 von 295

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

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II)

Studie		Abstammung, n (%)							
Gruppe	N	indianische Ureinwohner Amerikas/ Ureinwohner Alaskas	asiatisch	afroamerikanisch	verschiedene	Ureinwohner Hawaiis/ Pazifik	kaukasisch		
H9X-MC-GBDC, AWARD-3									
Dulaglutid (0,75 mg)	270	28 (10,4)	20 (7,4)	22 (8,1)	2 (0,7)	2 (0,7)	193 (73,3)		
Dulaglutid (1,5 mg)	269	29 (10,8)	21 (7,8)	17 (6,3)	1 (0,4)	1 (0,4)	201 (74,7)		
Metformin	268	28 (10,4)	20 (7,5)	14 (5,2)	4 (1,5)	4 (1,5)	201 (75,0)		

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (III)

Studie		kardiovaskuläres Risiko*				
Gruppe	N	Arterielle Hypertonie nein/ja, n (%)	Dyslipidämie nein/ja, n (%)	HbA <sub>1c</sub> -Wert (%) MW (SD)	Gewicht (kg) MW (SD)	BMI (kg/m²) MW (SD)
H9X-MC-G	BDC, A	WARD-3				
Dulaglutid (0,75 mg)	270	108 (40,0)/162 (60,0)	140 (51,9)/130 (48,1)	7,58 (0,87)	91,79 (18,67)	33,08 (5,84)
Dulaglutid (1,5 mg)	269	109 (40,5)/160 (59,5)	158 (58,7)/111 (41,3)	7,63 (0,92)	92,67 (18,79)	33,66 (5,65)
Metformin	268	112 (41,8)/156 (58,2)	171 (63,8)/97 (36,2)	7,60 (0,82)	92,40 (19,23)	33,05 (5,06)

BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; HbA<sub>1c</sub>-Wert: glykiertes Hämoglobin; SD: Standardabweichung

Quelle: Studienbericht (4) Tabelle GBDC.11.1./14.200.

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 104 von 295

<sup>\*</sup> Zusätzlich zur Aufnahme von Blutdruck, Herzfrequenz, EKG wurde das vorbestehende kardiovaskuläre Risiko unter Anderem anhand von arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und der kardiovaskulären Erkrankungsgeschichte (definiert als mindestens eine der folgenden Erkrankungen: Myokardinfarkt, koronare Revaskularisierung, Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina oder Herzversagen, Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA), periphere arterielle Verschlusskrankheit, *Lower Extremity Or Carotid Artery Revascula-rization*, oder dokumentierte koronare Herzkrankheit) bestimmt.

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

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IV)

Studie		Begleitmedikation			Arzneimittelgruppen	1
Gruppe	N	antihyperglykämische Medikation nein/ja, n (%)	1	2	> 2	Metformin n (%)
Dulaglutid (0,75 mg)	270	113 (41,9)/157 (58,1)	157 (58,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	145 (53,7)
Dulaglutid (1,5 mg)	269	108 (40,1)/161 (59,9)	161 (59,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	142 (52,8)
Metformin	268	110 (41,0)/158 (59,0)	158 (59,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	138 (51,5)

BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; HbA<sub>1c</sub>-Wert: glykiertes Hämoglobin; SD: Standardabweichung

Quelle: Studienbericht (4) Tabelle GBDC.14.11.

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 105 von 295

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.

Um Alternativen für eine medikamentöse Intervention zu evaluieren, falls diese kontraindiziert ist oder nicht toleriert wird, müssen zunächst Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen direkt miteinander verglichen werden. Insbesondere falls Dulaglutid bei Unverträglichkeit von oder Kontraindiktionen für Metformin als Alternative gewählt wird, sollte eine mindestens gleichwertige Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid im Vergleich zu Metformin nachgewiesen worden sein. Nur der direkte Vergleich von Dulaglutid gegenüber Metformin ermöglicht die Überprüfung, ob die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Dulaglutid gegenüber Metformin mindestens gleichwertig sind. Ein solcher Vergleich im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie ist daher nur in einer Population möglich, für die beide Interventionen prinzipiell infrage kommen, da ansonsten eine Randomisierung und ein direkter Vergleich nicht möglich wären. Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid im Anwendungsgebiet im Vergleich zu Metformin wurde somit die direkte Vergleichsstudie "The Impact of LY2189265 versus Metformin on Glycemic Control in Early Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3, H9X-MC-GBDC)", herangezogen. AWARD-3 ist eine multizentrische, (1:1:1)-randomisierte, parallele, doppelt verblindete, aktiv kontrollierte, ambulant durchgeführte, 52-wöchige Phase-III-Studie. Die Studie diente der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid als Monotherapie im Vergleich zu Metformin.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahren) mit Typ 2 Diabetes mellitus, die durch Diät und Bewegung allein bzw. unter der zusätzlichen Therapie mit maximal einem oralen Antidiabetikum (ausgeschlossen TZD) keine ausreichende Blutglukosekontrolle zeigten

Die Studie bestand nach der Patientenselektion (*Screening*, Visit 1) aus drei Studienphasen, einer zweiwöchigen *Lead-in-Phase*, einer 52-wöchigen Behandlungsphase und einer vierwöchigen *Follow-up-Phase*. Beim *Screening* wurden die Patienten gemäß der Erfüllung der Einschlusskriterien selektiert und erhielten ein Training für die spätere eigenständige Anwendung der subkutanen Injektion sowie einen Diät- und Bewegungsplan. Patienten, die vor Studienbeginn antidiabetische Medikamente erhielten, wurden angewiesen die Medikation abzusetzen. Während der *Lead-in-Phase* wurden die Patienten angewiesen die subkutane Injektion mit zur Verfügung gestellten Placebo-gefüllten Spritzen zu üben und die Behandlung mit OAM nicht fortzusetzen. Die *Follow-up-Phase* diente der Erhebung sicherheitsbezogener Parameter nach Absetzen der Studienmedikation.

Insgesamt wurden 807 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus zu den drei Behandlungsarmen randomisiert (Dulaglutid 0,75/1,5 mg: 270/269, Metformin: 268). Die Patienten der Dulaglutid Behandlungsarme erhielten einmal wöchentlich Dulaglutid 0,75 mg oder 1,5 mg als Injektion (s. c) und zweimal täglich eine orale Placebogabe. Die Patienten des Vergleichsarms erhielten eine Tagesdosis von 2.000 mg Metformin aufgeteilt in zwei Gaben (oral, bei Unverträglichkeit 1.5000 mg) sowie einmal wöchentlich eine Placebo Injektion (s. c).

Für die statistische Auswertung wurde die randomisierte Population (RS) nach dem ITT-Prinzip herangezogen.

Die Verbesserung des Gesundheitszustands und die Verkürzung der Krankheitsdauer wurden durch die folgenden patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt:

#### Morbidität

- Blutglukosekontrolle HbA<sub>1c</sub>-Wert
  - o Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zum Ausgangswert
  - o Anteil der Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert < 7 %, Anteil der Patienten mit einem  $HbA_{1c}$ -Wert  $\leq 6.5$
  - Anzahl der Studienabbrecher aufgrund unzureichender glykämischerKontrolle
- Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI)
- kardiovaskuläre Morbidität
- zerebrovaskuläre Morbidität
- vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- APPADL/IW-SP
- $DTSQ_s$
- DSC-r

## Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien, dargestellt als Patienten mit  $\geq 1$  Ereignis
- Todesfälle
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit  $\geq 1$  SUE
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit  $\geq 1$  UE
- UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten
- Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod
- Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
- Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
- Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse

Die demografischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Studienwaren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-17, population Tabelle 4-20). durchschnittliche Tabelle 4-18, Tabelle 4-19, Das Alter tid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Metformin) lag bei 55,90/55,11/55,26 Jahren, der Frauenanteil betrug 56,3/57,6/54,9 %. Etwa ein Drittel der Patienten (32,2/33,5/35,4 %) war lateinamerikanischer Herkunft. Auch die Abstammung der Studienteilnehmer war unter den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Patienten aller Behandlungsgruppen wiesen eine vergleichbar lange Erkrankungsdauer auf (2,60/2,65/2,63 Jahre). Die Behandlungsgruppen waren auch in Bezug auf das vorbestehende kardiovaskuläre Risiko, bewertet anhand von Befunden zu Blutdruck und Lipidprofil, vergleichbar. Bei einem Großteil der Patienten lag eine arterielle Hypertonie (60,0/59,5/58,2%) vor und es bestand auch häufig eine Dyslipidämie (48,1/41,3/36,2%).

Der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert lag bei 7,58/7,63/7,60 %. Das mittlere Gewicht betrug 91,79/92,67/92,40 kg und der mittlere BMI (33,08/33,66/33,05 kg/m<sup>2</sup>), beide Parameter waren zwischen den Gruppen vergleichbar.

Aufgrund des internationalen, multizentrischen Studiendesigns sind Unterschiede in Bezug auf die Ethnizität und Länderzugehörigkeit der Studienpopulation im Vergleich zur Zielpopulation der Nutzenbewertung anzunehmen.

Die Studienpopulation der Studie AWARD-3 entspricht jedoch in den anderen demografischen Baseline-Charakteristika (Alter, Geschlecht) sowie den krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Zielpopulation - Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland.

Die aktuelle DEGS1-Studie des Robert Koch-Instituts, die die Diabetesprävalenz repräsentativ für Deutschland von Personen zwischen 18 und 79 Jahren erhoben hat, zeigt eine Prävalenz von 7,2 % in der Bevölkerung (7,0 % bei Männern, 7,4 % bei Frauen), dies entspricht in etwa 4,6 Millionen Einwohnern (74). Der KORA-Survey 2000 mit Beschränkung auf ein Alterskollektiv von 55 bis 74 Jahre beschreibt eine Prävalenz von 9 % bei Männern und 7,9 % bei Frauen und postuliert eine etwa gleiche Größenordnung für unerkannten Diabetes (75). Der Anteil der männlichen und weiblichen Diabetespatienten ist damit ungefähr gleich.

Gemäß NVL (2) durchläuft der Typ 2 Diabetes mellitus vor seiner Manifestation eine häufig lange Phase der gestörten Glukosetoleranz, die klinisch inapparent ist, und kann auch bei Vorliegen eines pathologischen Blutglukoseprofils weitgehend symptomfrei bleiben. Die Krankheit bleibt daher oft über lange Zeit unerkannt. Der Manifestationsgipfel liegt vor dem 60. Lebensjahr, die höchste Prävalenz in der Altersgruppe von 65 bis 74 Jahren. Die Manifestation des Diabetes geht in vielen Fällen einher mit zunehmendem Alter, einer Zunahme viszeralen Fettgewebes/abdomineller Adipositas und einer Abnahme der körperlichen Aktivität. Damit entsprechen auch das Alter der Studienpopulation, das erhöhte Gewicht und der durchschnittliche BMI der Zielpopulation.

Bei 487.663 Patienten mit Typ 2 Diabetes im DMP-Nordrhein war die mit Abstand häufigste Begleiterkrankung die arterielle Hypertonie (83,2 %), gefolgt von einer Fettstoffwechselstörung (65,8 %), der koronaren Herzkrankheit (27,3 %), der arteriellen Verschlusskrankheit (9,3 %), chronischer Herzinsuffizienz (8,1 %), Herzinfarkt (6,1 %), Schlaganfall (5,7 %), sowie den diabetischen mikrovaskulären Folgeerkrankungen diabetische Neuropathie (21,7 %), Retinopathie (9,7 %) und Nephropathie (10,7 %) (76). Begleiterkrankungen bzw. Komplikationen liegen oft bereits bei Diagnose eines Typ 2 Diabetes vor.

Aufgrund dieser Strukturgleichheit, v. a. bezüglich der klinischen Parameter, zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation wird davon ausgegangen, dass die in der Studie AWARD-3 beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten und die Studienergebnisse somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

## 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 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	der		Verblindung		<b>—</b> 4)	kte	auf
Studie	Adäquate Erzeugung Randomisie- rungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Perso- nen	 Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspek	Verzerrungspotenzial Studienebene
H9X-MC-GBDC AWARD-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: Studienproto	okoll (77), Stu	dienbericht (	(4), Registerbericht (72	2)			

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie AWARD-3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, parallele, aktiv kontrollierte, ambulant durchgeführte, 52-wöchige Phase-III-Studie.

Eingeschriebenen Patienten wurde eine Nummer zugeordnet, anschließend wurden sie nach einer Computer-generierten Abfolge unter Verwendung eines Sprachdialogsystems (*Interactive Voice Response System*, IVRS) zu einem von drei Behandlungsarmen (1:1:1 (Dula 0,75 mg: Dula 1,5 mg: Met)) randomisiert. Damit erfolgte die Verdeckung der Gruppenzuteilung zentral und unabhängig. Zur Gewährleistung der Verblindung des Patienten und Behandlers dienten identische Studienmedikation (klare Flüssigkeit in identischen Spritzen bzw. identische Tabletten in identischen Flaschen, identische Lagerung, identische Medikationsintervalle, Lot-Nummern). Weiterhin war direkt in die Studie involviertes Personal bezüglich der Auswertung aller Wirksamkeitsdaten nach Randomisierung verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert.

Die Art der Randomisierung und der Verblindung sprechen für ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, eine Verdeckung der Gruppenzuteilung, die verblindete Labordatenerhebung in einem Zentrallabor, wo möglich, sowie die ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und die Abwesenheit sonstiger Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, unterstreichen die hohe methodische Qualität der erhobenen Daten.

Gestützt wird die Annahme eines niedrigen Verzerrungspotenzials durch die Konsistenz der Angaben in Studienprotokoll, Studienbericht und Registerbericht, die Übereinstimmung von Angaben im Methoden- und Ergebnisteil des Studienberichtes sowie die Angaben zur Fallzahlplanung, die mit der tatsächlichen Fallzahl übereinstimmen.

Weiterhin werden Endpunkte berichtet, die für klinische Studien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus etabliert und überwiegend eindeutig quantifizierbar (HbA<sub>1c</sub>-Wert, Gewicht) oder über quantifizierbare Messwerte definiert sind (Hypoglykämien, Definition nach *cut-off* Werten für die Blutglukose) bzw. durch unabhängige, verblindete externe Sachverständige beurteilt und bestätigt (z. B. Todesfälle, kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse, zerebrovaskuläre unerwünschte Ereignisse) wurden. Außerdem wurde zusätzlich zum Auftreten hypoglykämischer Ereignisse das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliertund erstellte SMBG-Profile durch den Studienarzt begutachtet. Darüber hinaus wurden die Patienten durch ein ausgedehntes Injektionstraining geschult und hinsichtlich Diät, Lebensstil, Durchführung der SMBG-Messung und hypo- bzw. hyperglykämischer Ereignisse falls erforderlich auch wiederholt beraten.

## 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.

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

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I)

Studie	Mortalität*	Morbidität**				
		Blutglukosekontrolle - $HbA_{1c}$ - $We$ le - $HbA_{1c}$ - $Wert$ #	Veränderungen des Körperge- wichtes und des BMI	kardiovaskuläre Morbidität**	zerebrovaskuläre Morbidität**	vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität**
H9X-MC-GBDC AWARD-3						
	nein	ja	ja	ja	ja	ja

Stand: 30.01.2015

BMI: Body Mass Index; HbA<sub>1c</sub>-Wert:glykiertes Hämoglobin;

Quelle: Studienbericht AWARD-3(4)

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II)

Studie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Sicherheit/Nebenwirkungen*
	APPADL/IW-SP	DTSQs/DSC-r	
H9X-MC-GBDC AWARD-3			
	ja	ja	ja

<sup>\*</sup> Unter der Dimension Sicherheit/Nebenwirkungen wurde die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, die Anzahl der Todesfälle, die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (SUE), die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE), UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, die Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod und die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt. Unter UE von besonderem Interesse fielen UE, die auf Grund des Wirkmechanismus/Verabreichungsform von Dulaglutid von besonderem Interesse sind (Gastrointestinaltrakt, Pankreas und Schilddrüse betreffende Ereignisse).

APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; DSC-r: Diabetes Symptoms Checklist–revised; DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status Ouelle: Studienbericht AWARD-3(4)

Dulaglutid (Trulicity®) Seite 113 von 295

<sup>\*</sup> Da Mortalität nicht als primärer oder sekundärer Studienendpunkt vorgesehen war und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht wurde, wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als Annäherung zur Beurteilung dieses patientenrelevanten Endpunktes erfasst.

<sup>\*\*</sup> kardiovaskuläre Morbidität, zerebrovaskuläre Morbidität, vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität waren nicht als Endpunkt vorgesehen, wurden allerdings im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse ausgewertet.

<sup>#-</sup>Die Bewertung der glykämischen Kontrolle umfasste auch die Anteile der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7 % und die Anteile der Patienten mit einem HbA1c-Wert ≤ 6,5 %. In diesem Zusammenhang wurden auch Studienabbrüche bzw. Beendigung der Studienmedikation aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle definiert als Hyperglykämie, inadäquater therapeutischer Antwort, inadäquater glykämischer Kontrolle, erhöhtem HbA1c oder erhöhten Blutglukosespiegel, dargestellt.

# 4.3.1.3.1 Endpunkte auf Ebene: Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Nebenwirkungen – RCT

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes einzelnen patientenrelevanten Endpunkts in einem separaten Abschnitt betrachtet.

#### 4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Da Mortalität nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt vorgesehen war und nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht wurde, wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als Annäherung zur Beurteilung dieses patientenrelevanten Endpunktes ausgewertet (Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

### 4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

Unter Morbidität wurden folgende Endpunkte untersucht: Blutglukosekontrolle - HbA<sub>1c</sub>-Wert, Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI), kardiovaskuläre Morbidität, zerebrovaskuläre Morbidität und vaskuläre, aber nicht kardio- und nicht zerebrovaskuläre Morbidität.

## 4.3.1.3.1.2.1 Blutglukosekontrolle – $HbA_{1c}$ -Wert – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

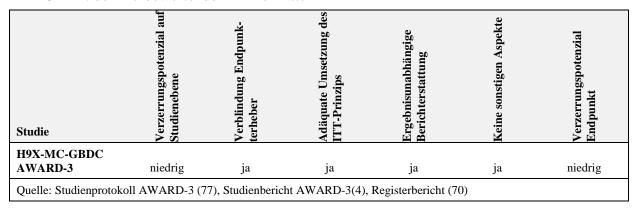
Tabelle 4-24: Operationalisierung von "Blutglukosekontrolle – HbA<sub>1c</sub>-Wert"

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDC, AWARD-3	<ul> <li>Erhebungszeitpunkt: Ausgangswert V2, 26 Wochen, 52 Wochen (ANCOVA mit LOCF/MMRM)</li> <li>Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts zum Ausgangswert: anhand der absoluten Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts (in %) von Studienbeginn (Ausgangswert der HbA<sub>1c</sub>-Wert-Messung war Visite 2) bis zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Die HbA<sub>1c</sub>-Werte wurden für alle Studienteilnehmer verblindet in einem Zentrallabor bestimmt.</li> <li>Anteil Patienten, die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt; 7 % bzw. ≤ 6,5 % erreichten (LOCF)</li> <li>Anhand von Studienabbrüchen bzw. Beendigung der Studienmedikation aufgrund unzureichender studienischen Kontrolle, definiert als Hungerlyklöpie, inseläguster therepaytischen Antwort, inseläguse</li> </ul>
	glykämischer Kontrolle, definiert als Hyperglykämie, inadäquater therapeutischer Antwort, inadäquater glykämischer Kontrolle, erhöhtem HbA1c oder erhöhten Blutglukosespiegel.
•	of Variance; FPG: fasting plasma glucose, HbA <sub>1c</sub> -Wert: glykiertes Hämoglobin; LOCF: Last Observad; MMRM: Repeated-Measurements Modell;

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Blutglukosekontrolle – HbA<sub>1c</sub>-Wert" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie AWARD-3 gibt es keine Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung hindeuten. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird aus folgenden Gründen ebenfalls als niedrig eingestuft:

• Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Abschnitt 4.3.1.2.2) als niedrig eingestuft wurde.

- Der HbA<sub>1c</sub>-Wert wurde für alle Studienteilnehmer objektiv und verblindet in einem Zentrallabor bestimmt.
- Auch gab es in beiden Behandlungsgruppen nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.
- Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die Daten der randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme hatten, analysiert wurden (ITT). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt, wie für die vorgeplante statistische Methode adäquat. Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Blutglukosekontrolle –  $HbA_{Ic}$ -Wert" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Stand: 30.01.2015

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für "Blutglukosekontrolle – Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zum Ausgangswert" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	HbA <sub>1c</sub> -Wert MW % (SD)	Veränderung MW % (SE); p-Wert	N	HbA <sub>1c</sub> -Wert MW % (SD)	Veränderung MW % (SE); p-Wert	MWD % [95 %-KI]; p-Wert <sup>#</sup>
Studie	Zu bewer	tendes Arzneimittel		Studi	envergleichstherapie		
H9X-MC-GBDC AWARD-3	Dulagluti	d (0,75/1,5 mg)°, N = 270/	269	Metfo	ormin°, N = 268		
Ausgangswert	270/269	7,58 (0,87)/7,63 (0,92)		268	7,60 (0,82)		
26 Wochen	265/265	6,97 (0,99)/6,91 (1,04)	-0,71 (0,06); < 0,001/ -0,78 (0,06); < 0,001	265	7,12 (1,02)	-0,56 (0,06); < 0,001	-0,15 [-0,29; -0,01]; 0,020/ -0,22 [-0,36; -0,08]; 0,001
52 Wochen	265/265	7,15 (1,20)/7,02 (1,14)	-0,55 (0,07); < 0,001/ -0,70 (0,07); < 0,001	265	7,20 (1,08)	-0,51 (0,07); < 0,001	-0,04 [-0,20; 0,12]; 0,299/ -0,19 [-0,35; -0,02]; 0,012
26 Wochen*	244/236	6,93 (0,94)/6,85 (1,00)	-0,63 (0,06); < 0,001/ -0,74 (0,06); < 0,001	231	6,99 (0,90)	-0,53 (0,06); < 0,001	-0,10 [-0,25; 0,05]; 0,098/ -0,21 [-0,36; -0,05]; 0,0125
52 Wochen*	208/208	7,10 (1,21)/6,85 (1,00)	-0,42 (0,07); < 0,001/ -0,62 (0,07); < 0,001	196	6,98 (0,94)	-0,45 (0,07); < 0,001	0,03 [-0,16; 0,21]; 0,610/ -0,17 [-0,36; 0,01]; 0,033

# adjustiert für Multiplizität

LOCF-Analysen

\* MMRM-Analysen

HbA<sub>1c</sub>-Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last Observation Carried Forward*; MMRM: *Repeated-Measurements* Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC.11.3./11.4./11.5./14.20.

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 118 von 295

Stand: 30.01.2015

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für "Blutglukosekontrolle –  $HbA_{1c}$ -Wert: Anteil der Patienten mit einem  $HbA_{1c}$ -Wert < 7 %, Anteil der Patienten mit  $HbA_{1c}$ -Werten  $\leq$  6,5 %" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewer	rtendes Arzneimittel		enver- is-therapie			
H9X-MC-GBDC AWARD-3	Dulagluti N = 270/2	id (0,75/1,5 mg)°,	Metfo N = 2	ormin°, 68			
Anteil der Patienter	mit einem	HbA <sub>1c</sub> -Wert < 7 %					
Ausgangswert	270/269	81 (30,0)/68 (25,3)	268	62 (23,1)			
26 Wochen	265/265	166 (62,6)/163 (61,5)	265	142 (53,6)	1,45 [1,027; 2,054]; 0,035/ 1,38 [0,980; 1,956]; 0,065	1,17 [1,011; 1,352]; 0,035/ 1,15 [0,991; 1,330]; 0,065	0,091 [0,007; 0,174]; 0,043/ 0,079 [-0,005; 0,163]; 0,079
52 Wochen	265/265	141 (53,2)/159 (60,0)	265	128 (48,3)	1,22 [0,865; 1,712]; 0,259/ 1,61 [1,138; 2,265]; 0,007	1,10 [0,931; 1,303]; 0,259/ 1,24 [1,060; 1,456]; 0,007	0,049 [-0,036; 0,134] 0,297/ 0,117 [0,033; 0,201]; 0,009
Anteil Patienten mi	t HbA <sub>1c</sub> -We	rt ≤ 6,5 %					
Ausgangswert	270/269	20 (7,4)/19 (7,1)	268	13 (4,9)			
26 Wochen	265/265	106 (40,0)/122 (46,0)	265	79 (29,8)	1,57 [1,095; 2,250]; 0,014/ 2,01 [1,405; 2,871]; < 0,001	1,34 [1,059; 1,700]; 0,014/ 1,54 [1,232; 1,936]; < 0,001	0,102 [0,021; 0,183]; 0,018/ 0,162 [0,081; 0,244]; < 0,001
52 Wochen	265/265	92 (34,7)/112 (42,3)	265	75 (28,3)	1,35 [0,932; 1,946]; 0,112/ 1,85 [1,292; 2,663]; < 0,001	1,23 [0,953; 1,580]; 0,112/ 1,49 [1,177; 1,894]; < 0,001 /	0,064 [-0,015; 0,143]; 0,135/ 0,140 [0,059; 0,220]; 0,001

LOCF-Analysen

ARD: absolute Risikodifferenz; HbA<sub>1c</sub>-Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC.11.6.; *post-hoc* Analysen AWARD-3 (5), Tabelle DE.1.1.1a1 – h2

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 119 von 295

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für "Blutglukosekontrolle –  $HbA_{1c}$ -Wert –Studienabbrüche aufgrund "unzureichender glykämischer Kontrolle" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stand: 30.01.2015

	N n (%)	N n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Studienver- gleichs-therapie			
H9X-MC-GBDC AWARD-3	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 270/269	Metformin°, N = 268			
Studienabbrüche au	ufgrund unzureichender glykämische	er Kontrolle*			
52 Wochen	270/269 4 (1,48)/3 (1,12)	268 6 (2,24)	0,66 [0,135; 2,807]; 0,544/ 0,49 [0,079; 2,338]; 0,339	0,66 [0,189; 2,318]; 0,544/ 0,50 [0,126; 1,971]; 0,339	-0,008 [-0,093; 0,078]; 0,741/ -0,011 [-0,096; 0,073]; 0,498

<sup>\*</sup>Beendigung der Studienteilnahme oder Studienmedikation aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle definiert als Hyperglykämie, inadäquater therapeutischer Antwort, inadäquater glykämischer Kontrolle, erhöhtem HbA1c oder erhöhten Blutglukosespiegel.

LOCF-Analysen

 $ARD: absolute \ Risiko differenz; \ HbA_{1c}-Wert: \ glykiertes \ H\"{a}moglobin;, KI: Konfidenzintervall; OR: \textit{Odds Ratio}; RR: relatives \ Risiko; SD: Standard abweichung; SE: Standard fehler \ RR: relatives \ RR: rela$ 

Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC 14.6.; post-hoc Analysen AWARD-3(5), Tabelle DE.1.1.2a1 - b2

Dulaglutid (Trulicity®)

## <u>Blutglukosekontrolle – HbA<sub>1c</sub>-Wert:</u>

# Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zum Ausgangswert

Das Ausmaß der Blutglukosekontrolle wurde durch den  $HbA_{1c}$ -Wert und dessen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert operationalisiert. Als weiteres Maß der Blutglukosekontrolle wurden die Nüchternblutglukose und der Blutglukosespiegel in der Selbstmessung ausgewertet und berichtet.

Eine möglichst normnahe, dabei aber an die Bedingungen des einzelnen Patienten angepasste Einstellung der Blutglukosewerte und des HbA<sub>1c</sub>-Werts sind zentrale Ziele der Diabetestherapie. Die NVL Typ 2 Diabetes sieht dieses Ziel im Allgemeinen erreicht, wenn der HbA<sub>1c</sub>-Wert innerhalb eines Korridors von 6,5 % bis 7,5 % liegt, und empfiehlt Zielwerte um 6,5 % oder darunter nur dann, wenn diese ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme erreicht werden können bzw. bei kurzer Erkrankungsdauer und in Abwesenheit von Begleiterkrankungen (2). In internationalen Leitlinien gilt ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von 7 % als Richtwert für die obere Grenze (18, 20). Da das Hypoglykämierisiko unter Dulaglutid aufgrund seines Wirkmechanismus als gering eingeschätzt wird, wurden die prozentualen Anteile der Patienten ausgewertet, die HbA<sub>1c</sub>-Werte unter 7 % bzw. bis maximal 6,5 % erreicht hatten.

Zum Zeitpunkt 26 Wochen waren die mittleren  $HbA_{1c}$ -Werte von initial 7,58 %, 7,63 % und 7,60 % (für Dula 0,75 mg Dula 1,5 mg und Met) um 0,71 %, 0,78 % und 0,56 % signifikant reduziert. Der Unterschied in der  $HbA_{1c}$ -Reduktion gegenüber der Therapie mit Metformin war für beide Dosierungen von Dulaglutid signifikant (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg/Metformin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,15 [-0,29; -0,01]; 0,020/-0,22 [-0,36; -0,08]; 0,001).

Zum Zeitpunkt 52 Wochen waren die mittleren HbA<sub>1c</sub>-Werte (für Dula 0,75 mg Dula 1,5 mg und Metformin) um 0,55%, 0,70 % und 0,51 % reduziert. Der Unterschied der HbA<sub>1c</sub>-Reduktion unter der Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Therapie mit Metformin war auch zum Zeitpunkt 52 Wochen signifikant, während der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert in der mit Dulaglutid 0,75 mg behandelten Gruppe gegenüber der mit Metformin therapierten Patientengruppe nicht signifikant verschieden war (Dulaglutid 0,75 mg/Dulaglutid 1,5 mg vs. Metformin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,04 [-0,20; 0,12]; 0,299/-0,19 [-0,35; -0,02]; 0,012). Die Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg war hinsichtlich der HbA<sub>1c</sub>-Senkung einer Behandlung mit Metformin zu den Zeitpunkten 26 und 52 Wochen überlegen, während Dulaglutid 0,75 mg zum Zeitpunkt 26 Wochen einer Behandlung mit Metformin überlegen war.

Die Daten der Änderung der HbA<sub>1c</sub>-Werte zum Zeitpunkt 26 Wochen auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells (MMRM) waren konsistent zu den Daten aus der primären ANCOVA Analyse hinsichtlich einer HbA<sub>1c</sub>-Senkung für die Dulaglutidgruppen (0,75/1,5 mg) um 0,63 %/0,74 % im Vergleich zu 0,53 % für Metformin (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Metformin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,10 [-0,25; 0,05]; 0,098/-0,21 [-0,36; -0,05]; 0,0125). Zum Zeitpunkt 52 Wochen wurde eine Reduktion der HbA<sub>1c</sub>-Werte (für Dulaglutid 0,75 mg Dulaglutid 1,5 mg und Metformin) von 0,42 %, 0,62 % und 0,45 % ermittelt. Somit zeigte sich für Dulaglutid 1,5 mg ein signifikanter Unterschied in der HbA<sub>1c</sub>-Senkung vom Ausgangswert gegenüber Metformin (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg: 0,03 [-0,16; 0,21]; 0,610/-0,17 [-0,36; 0,01]; 0,033).

## Anteil Patienten mit einem $HbA_{1c}$ -Wert < 7 % und $\leq$ 6,5 %

Analog zur Analyse der  $HbA_{1c}$ -Werte wurden die Anteile der Patienten, die  $HbA_{1c}$ -Werte < 7 % bzw.  $\le 6,5 \%$  erreicht hatten, ausgewertet. Dieser Bereich entspricht wie im vorigen Abschnitt erläutert einer adäquaten Blutglukosekontrolle und steht im Einklang mit klinischen Leitlinien (2).

Zum Zeitpunkt 26 Wochen lag der Anteil der Patienten, die einen  $HbA_{1c}$ -Wert unterhalb von 7 % erreichten, in beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75/1,5 mg) bei 62,6 % und 61,5 %, während in der Metformingruppe nur 53,6 % der Patienten  $HbA_{1c}$ -Werte unterhalb dieses Schwellenwerts erreichten. Auch zum Zeitpunkt 52 Wochen erreichte ein größerer Anteil der Patienten, die mit Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden, einen  $HbA_{1c}$ -Wert <7 % im Vergleich zu Patienten der Metformingruppe (60,0 % versus 48,3%). Mit Dulaglutid 0,75 mg erreichten 53,2 % der Patienten einen  $HbA_{1c}$ -Wert <7 %.

In Bezug auf das Erreichen eines HbA<sub>1c</sub>-Werts unterhalb von 7 % war Dulaglutid 0,75 mg zum Zeitpunkt 26 Wochen Metformin signifikant überlegen (OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,45 [1,027; 2,054]; 0,035; 52 Wochen: 1,22 [0,865; 1,712]; 0,259). Zum Zeitpunkt 52 Wochen war Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Metformin signifikant überlegen (OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,38 [0,980; 1,956]; 0,065; 52 Wochen: 1,61 [1,138; 2,265]; 0,007). Zum Studienende hatte ein signifikant größerer Anteil der Patienten, die mit Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden, einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unterhalb 7 % erreicht.

Einen  $HbA_{1c}$ -Wert  $\leq$  6,5 % erreichten zum Zeitpunkt 26 Wochen 40,0 %/46,0 % Patienten der Dulaglutidgruppen und 29,8 % der Metformingruppe. Zum Zeitpunkt 52 Wochen erreichten 34,7 %/42,3 % der Patienten in den Dulaglutidgruppen einen  $HbA_{1c}$ -Wert  $\leq$  6,5 % und 28,3 % der Patienten aus der Metformingruppe.

Konsistent zu dem Erreichen eines  $HbA_{1c}$ -Werts < 7 % war Dulaglutid 0,75 mg gegenüber Metformin beim Erreichen eines  $HbA_{1c}$ -Werts  $\le 6,5$  % zum Zeitpunkt 26 Wochen signifikant und zum Zeitpunkt 52 Wochen numerisch überlegen (OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,57 [1,095; 2,250]; 0,014; 52 Wochen: 1,35 [0,932; 1,946]; 0,112). Dulaglutid 1,5 mg war Metformin in Bezug auf das Erreichen eines  $HbA_{1c}$ -Werts  $\le 6,5$  % sowohl zum Zeitpunkt 26 Wochen als auch zum Zeitpunkt 52 Wochen signifikant überlegen (OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 2,01 [1,405; 2,871]; < 0,001; 52 Wochen: 1,85 [1,292; 2,663]; < 0,001).

### Anzahl der Studienabbrüche aufgrund "unzureichender glykämischer Kontrolle"

Infolge einer unzureichenden glykämischen Kontrolle brachen insgesamt 13 Patienten die Teilnahme an der Studie oder die Studienmedikation vorzeitig ab. Davon erhielten vier Patienten Dulaglutid 0,75 mg, drei Patienten Dulaglutid 1,5 mg und sechs Patienten wurden mit Metformin behandelt. Zwischen den verschiedenen Behandlungsarmen wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Studienabbrüche wegen einer unzureichenden glykämischen Kontrolle ermittelt (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,66 [0,135; 2,807] 0,544/0,49 [0,079; 2,338] 0,339).

Zusammenfassend erzielte Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg im Vergleich zu Metformin eine größere Reduktion des  $HbA_{1c}$ -Wertes, unter der Therapie mit Dulaglutid erreichte ein größerer Anteil von Patienten einen  $HbA_{1c}$ -Wert in einem therapeutisch empfohlenen Bereich ( $HbA_{1c}$ -Wert von < 7% und  $\le 6,5$ %), außerdem brachen unter Dulaglutid nur vergleichbar wenige Patienten die Studienteilnahme wegen einer unzureichenden glykämischen Kontrolle ab. Die Ergebnisse der  $HbA_{1c}$ -Senkung wurden zusätzlich durch die Ergebnisse der Reduktion der Nüchternserumglukose (FSG) und der Ergebnisse der 8-Punkt Blutglukose Selbstmessung "Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG)" unterstützt. Unter der Therapie mit Dulaglutid (beide Dosierungen) im Vergleich zur Metformintherapie zeigte sich zum Zeitpunkt 52 Wochen eine Reduktion der über 24 Stunden gemittelten prä- und postprandialen Blutglukosewerte aus der SMBG Messung, die für Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Metformin signifikant größer war (nicht dargestellt).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

# 4.3.1.3.1.2.2 Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von "Veränderungen des Körpergewichtes und des Body Mass Index (BMI)"

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDC, AWARD-3	Erhebungszeitpunkt: Ausgangswert V2, 26 Wochen, 52 Wochen (ANCOVA mit LOCF/MMRM) Anhand der absoluten Änderung des Körpergewichts (in kg) Anhand der absoluten Änderung des BMI (in kg/m²)
ANCOVA: Analysis ed-Measurements Mo	of Variance; BMI: Body Mass Index; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Repeat- odell;

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunk- terheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDC AWARD-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: Studienprotoko	oll AWARD-3(77	), Studienberich	nt AWARD-3(4), I	Registerbericht (70	))	

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie AWARD-3 gibt es keine Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung hindeuten. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird aus folgenden Gründen ebenfalls als niedrig eingestuft:

- Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Abschnitt 4.3.1.2.2) als niedrig eingestuft wurde.
- Auch gab es in beiden Behandlungsgruppen nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.
- Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die Daten der randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme hatten, analysiert wurden (ITT). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt, wie für die vorgeplante statistische Methode adäquat. Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderungen des Körpergewichtes und des Body Mass Index (BMI)"für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Stand: 30.01.2015

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für "Veränderungen des Körpergewichtes" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Gewicht MW kg (SD)	Veränderung MW kg (SE)	N	Gewicht MW kg (SD)	Veränderung MW kg (SE)	MWD kg [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewer	tendes Arzneimittel		Studi	envergleichstherapie	,	
H9X-MC-GBDC AWARD-3	Dulagluti	d (0,75/1,5 mg)°, N = 270/269		Metfo	ormin°, N = 268		
Ausgangswert	270/269	91,79 (18,67)/92,67 (18,79)	-/-	268	92,40 (19,23)	-	-/-
26 Wochen	269/267	90,87 (18,84)/90,79 (18,73)	-1,36 (0,24)/-2,29 (0,24)	267	90,63 (19,04)	-2,22 (0,24)	0,86 [0,30; 1,43]; 0,003/ -0,07 [-0,63; 0,49]; 0,811
52 Wochen	269/267	91,05 (19,02)/91,07 (19,02)	-1,09 (0,29)/-1,93 (0,29)	267	90,59 (19,38)	-2,20 (0,29)	1,11 [0,44; 1,77]; 0,001/ 0,27 [-0,41; 0,93]; 0,440
26 Wochen*	243/236	91,19 (18,96)/91,01 (18,27)	-0,99 (0,22)/-2,02 (0,23)	232	90,09(18,20)	-2,02 (0,23)	1,03 [0,42; 1,63]; < 0,001/ 0,0 [-0,48; 0,93]; 0,532
52 Wochen*	209/209	92,17 (19,54)/91,42 (18,80)	-0,79 (0,28)/-1,68 (0,28)	196	89,32 (18,29)	-2,10 (0,28)	1,41 [0,55; 2,07]; < 0,001/ 0,52 [-0,35; 1,18]; 0,286

LOCF-Analysen

\*MMRM-Analysen

KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Repeated-Measurements Modell; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC.11.9./14.54.

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 128 von 295

Stand: 30.01.2015

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für "Veränderungen des Body Mass Index (BMI)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	BMI MW kg/m² (SD)	Veränderung MW kg/m² (SE)	N	BMI MW kg/m² (SD)	Veränderung MW kg/m² (SE)	MWD kg/m² [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewer	tendes Arzneimittel		Studi	envergleichstherapie		
H9X-MC-GBDC AWARD-3	Dulagluti	d (0,75/1,5 mg)°, N = 270/26	9	Metfo	ormin°, N = 268		
Ausgangswert	270/269	33,08 (5,84)/33,66 (5,65)	-/-	268	33,05 (5,06)	-	-/-
26 Wochen	269/267	32,75 (5,91)/32,95 (5,60)	-0,51 (0,09)/-0,86 (0,09)	267	32,41 (4,94)	-0,82 (0,09)	0,31 [0,11; 0,51]; 0,003/ -0,04 [-0,24; 0,17]; 0,750
52 Wochen	269/267	32,81 (5,99)/33,06 (5,70)	-0,42 (0,10)/-0,73 (0,11)	267	32,38 (5,01)	-0,83 (0,11)	0,41 [0,17 ;0,65]; 0,001/ 0,1 [-0,14; 0,35]; 0,412

LOCF-Analysen

BMI: Body Mass Index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC.14.62.

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 129 von 295

### Veränderungen des Körpergewichtes und des Body Mass Index (BMI)

Das Körpergewicht ist eng mit der Pathogenese des Typ 2 Diabetes mellitus verknüpft, so ist ein überdurchschnittlich erhöhter *Body Mass Index* (BMI) als wesentlicher Risikofaktor bekannt. Das Risiko für das Auftreten des Typ 2 Diabetes mellitus als Komorbidität der Adipositas ist etwa dreifach erhöht. Die bei adipösen Personen erhöhte Körperfettmasse, insbesondere das viszerale Fett, geht in vielen Fällen mit einer Insulinresistenz einher. Schon eine geringgradige Gewichtsreduktion (1 - 3 kg) kann aber den Blutglukosespiegel senken. Eine Gewichtsreduktion um 5 kg ist bei Diabetikern mit einer geringeren Gesamtmortalität assoziiert (19). Gemäß der "AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults" bedeutet eine Gewichtsreduktion um 3 - 5 % eine relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes, und eine langfristige Reduktion (1 bis 4 Jahre) führt zu einer Reduktion des Blutglukosespiegels (20).

## Veränderungen des Körpergewichtes:

Nach einer Studiendauer von 26 Wochen und 52 Wochen war in allen drei Behandlungsgruppen das Körpergewicht gegenüber dem Ausgangsgewicht vor Studienbeginn gesunken. Ausgehend von einem mittleren Körpergewicht bei Studienbeginn von 91,79 kg bei Dulaglutid 0,75 mg, 92,67 kg bei Dulaglutid 1,5 mg und 92,40 kg in der Metformingruppe, verändertee sich das Gewicht zum Zeitpunkt 26 Wochen um -1,36/-2,29 kg und - 2,22 kg (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und Metformin). Die Gewichtsreduktion in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 1,5 mg und Metformin war vergleichbar, im Gegensatz dazu war die Gewichtsreduktion in der Dulaglutid 0,75 mg signifikant geringer im Vergleich zur Metformingruppe (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,86 [0,30; 1,43]; 0,003/1,5 mg -0,07 [-0,63; 0,49]; 0,811). Zum Zeitpunkt 52 Wochen war das Körpergewicht im Vergleich zum Ausgangswert um -1,09/-1,93 kg und -2,20 kg reduziert (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und Metformin). Konsistent zum Zeitpunkt 26 Wochen war die Gewichtsabnahme der Patienten, die mit Dulaglutid 1,5 mg oder Metformin behandelt wurden, vergleichbar. Unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg war dagegen die mittlere Gewichtsreduktion signifikant geringer als mit Metformin (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 1,11 [0,44; 1,77]; 0,001/0,27 [-0,41; 0,93]; 0,440).

Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells bestätigte diese Ergebnisse (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Metformin: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,03 [0,42; 1,63]; < 0,001/0,0 [-0,48; 0,93]; 0,532/52 Wochen: 1,41 [0,55; 2,07]; < 0,001/0,52 [-0,35; 1,18]; 0,286).

In Bezug auf die Veränderung des Körpergewichts war Dulaglutid 0,75 mg Metformin signifikant unterlegen, während Dulaglutid 1,5 mg und Metformin das Körpergewicht vergleichbar positiv beeinflusst haben.

### Veränderung des BMI:

Zu den Zeitpunkten 26 Wochen und 52 Wochen wurde in den drei Behandlungsgruppen eine Veränderung des BMI in Bezug auf den Ausgangswert ermittelt. Vor Studienbeginn wiesen die drei Behandlungsgruppen einen mittleren BMI von 33,08/33,66 kg/m² und 33,05 kg/m² auf (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und Metformin). Zum Zeitpunkt 26 Wochen war der BMI um -0,51/-0,86 kg/m² und -0,82 kg/m² geändert. Die Reduktion des BMI war zwischen den Behandlungsgruppen Dulaglutid 1,5 mg und Metformin vergleichbar, während Metformin zu einer signifikant stärkeren Abnahme des BMI im Vergleich zu Dulaglutid 0,75 mg führte (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg: MWD kg/m² [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,31 [0,11; 0,51]; 0,003/-0,04 [-0,24; 0,17]; 0,750). Eine Reduktion des BMI in Bezug auf den Ausgangswert wurde auch zum Zeitpunkt 52 Wochen ermittelt. Die Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg und Metformin führte mit -0,73 kg/m² und -0,83 kg/m² zu einer vergleichbaren Abnahme des BMI, die Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg führte mit einer mittleren BMI-Änderung von -0,42 kg/m² hingegen zu einer signifikant geringeren Veränderung im Vergleich zu Metformin (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg vs. Metformin: MWD kg/m² [95 %-KI]; p-Wert: 52 Wochen: 0,41 [0,17; 0,65]; 0,001/0,1 [-0,14; 0,35]; 0,412).

Konsistent mit den Ergebnissen zur Veränderung des Körpergewichts war Dulaglutid 0,75 mg der Metformin-Behandlung im Hinblick auf die Reduktion des mittleren BMI signifikant unterlegen, während Dulaglutid 1,5 mg und Metformin den mittleren BMI vergleichbar positiv beeinflusst haben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2.3 Kardiovaskuläre Morbidität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von "Kardiovaskuläre Morbidität"

Studie	Operationalisierung			
H9X-MC-GBDC,	Erhebungszeitpunkt: 52 Wochen			
AWARD-3	Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis.			
	Kardiovaskuläre Ereignisse wurden im Rahmen der <i>SOC kardiovaskuläre Ereignisse</i> erhoben. Dabei wurden tödliche und nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse bei folgenden Diagnosen adjudiziert:			
	Myokardinfarkt			
	Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina			
	Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz			
	<ul> <li>Koronare Revakularisierungsinterventionen (koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinterventionen)</li> </ul>			
SOC: System Organ	Class			

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Kardiovaskuläre Morbidität" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunk- terheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDC AWARD-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie AWARD-3 gibt es keine Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung hindeuten. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird aus folgenden Gründen ebenfalls als niedrig eingestuft:

- Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Abschnitt 4.3.1.2.2) als niedrig eingestuft wurde.
- Auch gab es in beiden Behandlungsgruppen nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.
- Darüber hinaus wurden alle Fälle von Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina, Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz und koronare Revakularisierungsinterventionen (koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinterventionen) durch ein unabhängiges Komitee (*Clinical Event Classification* (CEC) *Group*) beurteilt.
- Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die Daten der randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme hatten, analysiert wurden (ITT). Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

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

Stand: 30.01.2015

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für "Kardiovaskuläre Morbidität" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ereignisse, n (%)	Ereignisse, n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD[95 %-KI]; p-Wert		
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Studienvergleichstherapie					
H9X-MC-GBDC, AWARD-3	Dulaglutid $(0,75/1,5 \text{ mg})^{\circ}$ , N = 270/269	Metformin $^{\circ}$ , N = 268					
Kardiovaskuläre Ereignisse über 52 Wochen							
Patienten mit $\geq 1$	2 (0,74)/1 (0,37)	1 (0,37)	1,99 [0,103; 117,987]; 1,000/	1,94 [0,201; 18,711]; 1,000 <sup>#</sup> /	0,004 [-0,082; 0,089]; 1,000/		
Ereignis			1,00 [0,013; 78,493]; 1,000	1,00 [0,062; 15,969]; 1,000#	-0,000 [-0,084; 0,084]; 1,000		
Kardiovaskuläre Ereignisse über 52 Wochen							
Patienten mit ≥ 1 Ereignis (tödlich)	0 (0)/0 (0)	0 (0)	n. b.	n. b.	n. b.		
Kardiovaskuläre Ereignisse über 52 Wochen							
Patienten mit $\geq 1$	2 (0,74)/1 (0,37)	1 (0,37)	1,99 [0,103; 117,987]; 1,000/	1,94 [0,201; 18,711]; 1,000#/	0,004 [-0,082; 0,089]; 1,000/		
Ereignis (nicht-tödlich)			1,00 [0,013; 78,493]; 1,000	1,00 [0,062; 15,969]; 1,000#	-0,000 [-0,084; 0,084]; 1,000		
# Peto's OR							
ARD: absolute Risiko	differenz; KI: Konfidenzintervall;	OR: Odds Ratio; RR: relatives	Risiko; SOC: System Organ Clas	SS			
Quelle: Studienberich	t AWARD-3(4), Tabelle GBDC.12	.12.; post-hoc Analysen AWAI	RD-3(5), Tabelle DE.1.4.7.				

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 135 von 295

### Kardiovaskuläre Morbidität:

Bei Studienbeginn waren die Behandlungsgruppen bezüglich des kardiovaskulären Risikos (Tabelle 4-19) vergleichbar. Während der Studiendauer traten kardiovaskuläre Ereignisse nur selten in den Behandlungsgruppen auf. In dem Zeitraum von 52 Wochen trat in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75/1,5 mg bei 2 (0,74 %) und einem (0,37 %) der Patienten und in der Metformingruppe bei einem (0,37 %) Patienten mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis auf (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,99 [0,103; 117,987]; 1,000/1,00 [0,013; 78,493]; 1,000). Diese Ereignisse verliefen unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg bei 2 (0,74 %) bzw. einem (0,37 %) der Patienten und unter Metformin bei einem (0,37 %) Patienten nicht-tödlich (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,99 [0,103; 117,987]; 1,000/1,00 [0,013; 78,493]; 1,000). Das kardiovaskuläre Risiko war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und es trat bei keinem Patienten aller Behandlungsgruppen ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis auf.

Die Ergebnisse der Studie AWARD-3 geben keine Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko in Bezug auf eine Behandlung des Typ 2-Diabetes mellitus mit Dulaglutid.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

### 4.3.1.3.1.2.4 Zerebrovaskuläre Morbidität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von "Zerebrovaskuläre Morbidität"

Studie	Operationalisierung				
H9X-MC-GBDC,	Erhebungszeitpunkt: 26 Wochen, 52 Wochen				
AWARD-3	Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem zerebrovaskulären Ereignis.				
	Zerebrovaskuläre Ereignisse wurden im Rahmen der <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> erhoben. Dabei wurden die folgenden HLT und PT berücksichtigt:				
	HLT: vaskuläre Erkrankungen des ZNS				
	Arteriosklerose der Karotisarterie				
	Stenose der Karotisarterie				
	HLT: Bewusstseinsstörungen				
	• Ohnmacht				
	HLT: transiente zerebrovaskuläre Ereignisse				
	transiente ischämische Attacke				
	HLT: Hämorrhagische und zerebrovaskuläre Ereignisse des ZNS				
	Kleinhirninfarkt				
	Zerebraler Infarkt				
	Dabei wurden Schlaganfälle und transiente ischämische Attacken von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit entsprechender Expertise bestätigt (adjudiziert).				
HLT: High Level Ter	rm; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; ZNS: Zentrales Nervensystem				

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Zerebrovaskuläre Morbidität" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunk- terheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDC AWARD-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: Studienprotokoll AWARD-3(77), Studienbericht AWARD-3(4), Registerbericht(70)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie AWARD-3 gibt es keine Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung hindeuten. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird aus folgenden Gründen ebenfalls als niedrig eingestuft:

- Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Abschnitt 4.3.1.2.2) als niedrig eingestuft wurde.
- Auch gab es in beiden Behandlungsgruppen nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.
- Schlaganfälle und transiente ischämische Attacken wurden von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit entsprechender Expertise bestätigt.
- Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die Daten der randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten, analysiert wurden (ITT).

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

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für "Zerebrovaskuläre Morbidität" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ereignisse, n (%)	Ereignisse, n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert		
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Studienvergleichstherapie					
H9X-MC-GBDC, AWARD-3	Dulaglutid $(0,75/1,5 \text{ mg})^{\circ}$ , N = $270/269$	Metformin N = 268					
Gesamtrate zerebrovaskuläre Ereignisse*/Patienten mit≥1 zerebrovaskulären Ereignis							
26 Wochen	2 (0,74)//0 (0,0)	2 (0,75)	0,99 [0,071; 13,786]; 1,000/ 0,20 [0,000; 3,456]; 0,249	0,99 [0,139; 7,085]; 1,000 <sup>#</sup> / 0,13 [0,008; 2,153]; 0,249 <sup>#</sup>	-0,000 [-0,086; 0,085]; 1,000/ -0,007 [-0,092; 0,077]; 0,477		
52 Wochen	5 (1,8)/2 (0,74)	2 (0,75)	2,51 [0,406; 26,529]; 0,450/ 1,00 [0,072; 13,837]; 1,000	2,36 [0,532;10,478]; 0,450 <sup>#</sup> / 1,00 [0,140; 7,112]; 1,000 <sup>#</sup>	0,011 [-0,075; 0,096]; 0,453/ -0,000 [-0,084; 0,084]; 1,000		

Stand: 30.01.2015

#Peto's OR

ARD: absolute Risikodifferenz; HLT: *High Level Term*; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; ;PT: *Preferred Term*; RR: relatives Risiko; SOC: *System Organ Class*; ZNS: Zentrales Nervensystem

Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC. 14.157./14.158.; post-hoc Analysen AWARD-3(5), Tabelle DE.1.4.8.

Dulaglutid (Trulicity®)

<sup>\*</sup> im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC Erkrankungen des Nervensystems), zusammengesetzt aus HLT: Hämorrhagische und zerebrovaskuläre Ereignisse des ZNS, vaskuläre Erkrankungen des ZNS, Bewusstseinsstörungen und transiente zerebrovaskuläre Ereignisse

## Zerebrovaskuläre Morbidität:

Während des Studienverlaufs traten zerebrovaskuläre Ereignisse nur selten auf. Innerhalb von 26 Wochen trat bei jeweils zwei (0,74 %/0,75 %) Patienten der Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg und Metformin mindestens ein zerebrovaskuläres Ereignis auf, während in der Behandlungsgruppe Dulaglutid 1,5 mg kein Patient betroffen war (Dulaglutid 0,75/1,5 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,99 [0,071; 13,786]; 1,000/0,20 [0,000; 3,456]; 0,249). In dem Zeitraum von 52 Wochen wurden in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75/1,5 mg von fünf (1,8 %)/zwei (0,74 %) Patienten und unter Metformin von zwei (0,75 %) Patienten mindestens ein zerebrovaskuläres Ereignis berichtet (Dulaglutid 0,75/1,5 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,51 [0,406; 26,529]; 0,450/1,00 [0,072; 13,837]; 1,000).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2.5 Vaskuläre nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrale Morbidität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von "Vaskuläre nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrale Morbidität"

# Studie Operationalisierung

#### H9X-MC-GBDC, AWARD-3

Erhebungszeitpunkt: 52 Wochen

Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden vaskulären Ereignis.

Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse . Berichtete Ereignisse wurden entsprechend der standardisiert nach MedDRA Version 15.0 kodierten und T2DM SMQ bezogenen *Preferred Terms* für vaskuläre nicht-kardiale, nicht-zerebrale Morbidität, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen können, berücksichtigt. Entsprechende Ereignisse wurden dabei unter den *SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere* gelistet. Dabei wurden die folgenden HLT und PT berücksichtigt:

HLT: akute Polyneuropathien

Polyneuropathie

HLT: Parästhesie und Dysästhesie

- Brennen
- Parästhesie
- Dysästhesie

HLT: sensorische Abnormalitäten NEC

- Eingeschränkte vibratorische Wahrnehmung
- Hypoästhesie
- Sensorische Störungen

HLT: chronische Polyneuropathien

• diabetische Neuropathie

HLT: periphere Neuropathien NEC

periphere Neuropathie

HLT: Arthropathien NEC

Arthropathie

HLT: unspezifische Nekrose und vaskuläre Insuffizienz NEC

Arteriosklerose

HLT: Ulzeration der Haut und des subkutanen Gewebes

diabetischer Fuß

HLT: Strukturveränderungen der Retina

- Makuladegeneration
- Makulopathie

HLT: Veränderungen von Choroidea und Glaskörper

• Glaskörpertrübungen

HLT: Nephropathien und tubuläre Erkrankungen NEC

• diabetische Nephropathie

HLT: Veränderungen des Urins

Mikroalbuminurie

HLT: Versagen und Funktionseinschränkungen der Niere

Nierenversagen

Zusammenfassend wurden die SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere unter nichtkardiale und nichtzerebrale mikro- und makrovaskuläre Morbidität,

die SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere unter nichtkardiale und nichtzerebrale **mikrovaskuläre** Morbidität,

die SOC Erkrankungen des Nervensystems sowie Erkrankungen des Bewegungsapparates und des

Studie	Operationalisierung
	Bindegewebes unter nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre neuronale Ereignisse,
	die SOC Erkrankungen der Niere unter nichtkardiale und nichtzerebrale <b>mikrovaskuläre renale</b> Ereignisse,
	die SOC Erkrankungen des Auges unter nichtkardiale und nichtzerebrale <b>mikrovaskuläre retinale</b> Ereignisse,
	die SOC vaskuläre Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes unter nichtkardiale und nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität berücksichtigt.
HLT: High Le	vel Term; NEC: Not Elsewhere Classified; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Vaskuläre nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrale Morbidität" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunk- terheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDC AWARD-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: Studienprotoko	ll AWARD-3 (7	7), Studienbericl	nt AWARD-3 (4),	Registerbericht (7	(0)	

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie AWARD-3 gibt es keine Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung hindeuten. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird aus folgenden Gründen ebenfalls als niedrig eingestuft:

- Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene Studienebene (Abschnitt 4.3.1.2.2) als niedrig eingestuft wurde.
- Auch gab es in beiden Behandlungsgruppen nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.
- Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die Daten der randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme hatten, analysiert wurden (ITT).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Vaskuläre nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrale Morbidität" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Stand: 30.01.2015

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für "Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ereignisse, n (%)	Ereignisse, n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Studienvergleichstherapie			
H9X-MC-GBDC, AWARD-3	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 270/269	Metformin, N = 269			
Gesamtrate vaskulä	re Ereignisse*/Patienten mit≥1 v	askulären Ereignis (nichtkar	diale und nichtzerebrale mikr	ovaskuläre und makrovaskulär	e Morbidität)
26 Wochen	5 (1,85)/8 (2,97)	4 (1,49)	1,25 [0,265; 6,345]; 1,000/	1,24 [0,337; 4,570]; 1,000/	0,004 [-0,082; 0,089]; 1,000/
			2,02 [0,533; 9,282]; 0,382	1,99 [0,607; 6,538]; 0,382	0,015 [-0,070; 0,099]; 0,385
52 Wochen	8 (2,96)/15 (5,58)	13 (4,85)	0,60 [0,212; 1,591]; 0,275/	0,61 [0,257; 1,450]; 0,275/	-0,019 [-0,105; 0,066]; 0,364/
			1,16 [0,503; 2,703]; 0,847	1,15 [0,558; 2,369]; 0,847	0,007 [-0,077; 0,092]; 0,854
nichtkardiale und ni	chtzerebrale mikrovaskuläre Mo	rbidität			
26 Wochen	5 (1,85)/8 (2,97)	4 (1,49)	1,25 [0,265; 6,345]; 1,000/	1,24 [0,337; 4,570]; 1,000/	0,004 [-0,082; 0,089]; 1,000/
			2,02 [0,533; 9,282]; 0,382	1,99 [0,607; 6,538]; 0,382	0,015 [-0,070; 0,099]; 0,385
52 Wochen	8 (2,96)/15 (5,58)	12 (4,48)	0,65 [0,227; 1,768]; 0,373/	0,66 [0,275; 1,593]; 0,373/	-0,015 [-0,101; 0,070]; 0,484/
			1,26 [0,538; 3,010]; 0,694	1,25 [0,594; 2,610]; 0,694	0,011 [-0,073; 0,096]; 0,700
nichtkardial und nic	htzerebral mikrovaskulär: neuro	nale Ereignisse			
26 Wochen	4 (1,48)/6 (2,23)	3 (1,12)	1,33 [0,222; 9,150]; 1,000/	1,32 [0,299; 5,857]; 1,000/	0,004 [-0,082; 0,089]; 1,000/
			2,02 [0,425; 12,567]; 0,504	1,99 [0,504; 7,885]; 0,504	0,011 [-0,073; 0,096]; 0,505
52 Wochen	6 (2,22)/10 (3,72)	9 (3,36)	0,65 [0,189; 2,093]; 0,447/	0,66 [0,239; 1,833]; 0,447/	-0,011 [-0,097; 0,074]; 0,590/
			1,11 [0,398; 3,145]; 1,000	1,11 [0,457; 2,681]; 1,000	0,004 [-0,081; 0,088]; 1,000
nichtkardial und nic	htzerebral mikrovaskulär: renale	Ereignisse			
26 Wochen	0 (0,0)/1 (0,37)	2 (0,75)	0,20 [0,000; 3,443]; 0,248/	0,13 [0,008; 2,145]; 0,248#/	-0,007 [-0,093; 0,078] 0,475/
			0,50 [0,008; 9,598]; 0,624	0,51 [0,053; 4,926]; 0,624#	-0,004 [-0,088; 0,081]; 0,997
52 Wochen	0 (0,0)/4 (1,49)	6 (2,24)	0,07 [0,000; 0,635]; 0,015/	0,13 [0,026; 0,658]; 0,015#/	-0,022 [-0,108; 0,063]; 0,039/
			0,66 [0,135; 2,818]; 0,545	0,66 [0,190; 2,327]; 0,545	-0,008 [-0,092; 0,077]; 0,745

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 146 von 295

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

	Ereignisse, n (%)	Ereignisse, n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Studienvergleichstherapie				
H9X-MC-GBDC, AWARD-3	Dulaglutid $(0,75/1,5 \text{ mg})^{\circ}$ , N = 270/269	Metformin, N = 269				
nichtkardial und nichtzerebral mikrovaskulär: retinale Ereignisse						
26 Wochen	1 (0,37)/1 (0,37)	0 (0,0)	2,99 [0,052; Inf]; 1,000/ 3,00 [0,052; Inf]; 1,000	7,33 [0,146; 369,647]; 1,000 <sup>#</sup> / 7,36 [0,146; 371,006]; 1,000 <sup>#</sup>	0,004 [-0,082; 0,089]; 1,000/ 0,004 [-0,081; 0,088]; 1,000	
52 Wochen	2 (0,74)/1 (0,37)	0 (0,0)	5,00 [0,286; Inf]; 0,499/ 3,00 [0,052; Inf]; 1,000	7,36 [0,459; 118,004]; 0,499 <sup>#</sup> / 7,36 [0,146; 371,006]; 1,000 <sup>#</sup>	0,007 [-0,078; 0,093]; 0,482/ 0,004 [-0,081; 0,088]; 1,000	
nichtkardiale und nic	htzerebrale makrovaskuläre Mo	orbidität				
26 Wochen	0 (0,0)/0 (0,0)	1 (0,37)	0,33 [0,000; 18,859]; 0,498/ 0,33 [0,000; 18,929]; 0,499	0,13 [0,003; 6,770]; 0,498 <sup>#</sup> / 0,13 [0,003; 6,795]; 0,499 <sup>#</sup>	-0,004 [-0,089; 0,082]; 0,997/ -0,004 [-0,088; 0,081]; 0,999	
52 Wochen	0 (0,0)/0 (0,0)	2 (0,75)	0,20 [0,000; 3,443]; 0,248/ 0,20 [0,000; 3,456]; 0,249	0,13 [0,008; 2,145]; 0,248 <sup>#</sup> / 0,13 [0,008; 2,153]; 0,249 <sup>#</sup>	-0,007 [-0,093; 0,078]; 0,475/ -0,007 [-0,092; 0,077]; 0,477	

Stand: 30.01.2015

ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; HLT: High Level Term; PT: Preferred Term

Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC.14.157./14.158.; post-hoc Analysen AWARD-3(5), Tabelle 1.4.9.

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 147 von 295

<sup>\*</sup> im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere) berücksichtigt

<sup>#</sup> Peto's OR

#### Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität

Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Ereignisse waren insgesamt sehr selten. Mindestens ein Ereignis dieser Kategorie trat bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 5 (1,85 %)/8 (2,97 %) und 4 (1,49 %) Patienten (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg/Metformin) auf. Zum Zeitpunkt 52 Wochen hatten 8 (2,96 %)/15 (5,58 %) Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und 13 (4,85 %) Patienten unter Metformin von mindestens einem vaskulären nichtkardialen und nichtzerebralen Ereignis berichtet (Dulaglutid 0,75/1,5 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,25 [0,265; 6,345]; 1,000/2,02 [0,533; 9,282]; 0,382, 52 Wochen: 0,60 [0,212; 1,591]; 0,275/1,16 [0,503; 2,703]; 0,847).

Ereignisse, die unter dem Endpunkt *nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität* bewertet wurden, traten bei einer vergleichbaren Anzahl der Patienten (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg/Metformin: 26 Wochen: 5 (1,85 %)/8 (2,97 %)/4 (1,49 %), 52 Wochen: 8 (2,96 %)/15 (5,58 %)/12 (4,48 %)) auf (Dulaglutid 0,75/1,5 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,25 [0,265; 6,345]; 1,000/2,02 [0,533; 9,282]; 0,382, 52 Wochen: 0,65 [0,227; 1,768]; 0,373/1,26 [0,538; 3,010]; 0,694).

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen hatten 4 (1,48 %)/6 (2,23 %)/3 (1,12 %) (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg/Metformin) Patienten von mindestens einem *nichtkardialen und nichtzerebralen neuronalen Ereignis* sowie 8 (2,96 %)/15 (5,58 %)/12 (4,48 %) Patienten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen berichtet. Zwischen den Behandlungsgruppen wurde zu keinem der untersuchten Zeitpunkte ein signifikanter Unterschied ermittelt (Dulaglutid 0,75/1,5 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,25 [0,265; 6,345]; 1,000/2,02 [0,533; 9,282]; 0,382; 0,382, 52 Wochen: 0,65 [0,227; 1,768]; 0,373/1,26 [0,538; 3,010]; 0,694).

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen berichtete eine vergleichbare Anzahl von Patienten (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg/Metformin: 0 (0,0 %)/1 (0,37 %)/2 (0,75 %)) von mindestens einem Ereignis, das unter die Kategorie *nichtkardiale und nichtzerebrale, renale Ereignisse* fiel (Dulaglutid 0,75/1,5 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,20 [0,000; 3,443]; 0,248/0,50 [0,008; 9,598]; 0,624). Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen traten entsprechende Ereignisse bei 0 (0,0 %)/4 (1,49 %) Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und bei 6 (2,24 %) Patienten unter Metformin auf, wobei signifikant weniger Patienten der Dulaglutid-Behandlungsgruppe 0,75 mg im Vergleich zu Metformin betroffen waren (Dulaglutid 0,75/1,5 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,07 [0,000; 0,635]; 0,015/0,66 [0,135; 2,818]; 0,545).

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen traten bei jeweils einem (0,37 %) Patienten beider Dulaglutid-Behandlungsgruppen *nichtkardiale und nichtzerebrale, retinale Ereignisse* auf (Dulaglutid 0,75/1,5 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,99 [0,052; Inf]; 1,000/3,00 [0,052; Inf]; 1,000). Auch zum Zeitpunkt 52 Wochen wurde mindestens ein Ereignisse in den beiden Dualglutide-Behandlungsgruppe 0,75 mg/1,5 mg von nur 2 (0,74 %)/1 (0,37 %) Patienten berichtet (Dulaglutid 0,75/1,5 mg: OR [95 %-KI]; p-Wert: 5,00 [0,286; Inf]; 0,499/3,00 [0,052; Inf]; 1,000).

Hinsichtlich des Endpunktes *nichtkardiale und nichtzerebrale makrovaskuläre* Morbidität wurde zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der betroffenen Patienten (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg/Metformin: 26 Wochen: 0 (0,0 %)/0 (0,0 %)1 (0,37 %), 52 Wochen: 0 (0,0 %)/0 (0,0 %)/2 (0,75 %)) zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt (OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,33 [0,000; 18,859]; 0,498/0,33 [0,000; 18,929]; 0,499, 52 Wochen: 0,33 [0,000; 18,859]; 0,498/0,33 [0,000; 18,929]; 0,499).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

## 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

# 4.3.1.3.1 APPADL/IW-SP (Ability to Perform Activities of Daily Living/Impact of Weight on Self-Perception) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von "Gesundheitsbezogene Lebensqualität – AP-PADL/IW-SP"

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDC,	Erhebungszeitpunkt: Ausgangswert V2, 26 Wochen, 52 Wochen (ANCOVA mit LOCF)
AWARD-3	Anhand des:
	• APPADL
	Der APPADL Fragebogen enthält sieben Fragen zur Erfassung der Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens, die zum Beispiel die körperliche Beweglichkeit (anhand von Tätigkeiten wie Treppensteigen oder Gartenarbeit: Wie schwer ist es für Sie Hausarbeit oder Gartenarbeiten zu machen, bei denen Sie sich beugen oder hocken müssen, wie beispielweise beim Badewanne Putzen oder beim Jäten?) oder die körperliche Ausdauer (z. B anhand von schnellem Gehen oder Sport: Wie schwer ist es für Sie sich an anstrengenden körperlichen Aktivitäten für 30 Minuten zu beteiligen, wie zum Beispiel Rennen, Basketball spielen, Radfahren, Skifahren oder Bahnen zu schwimmen?) erfassen und bewerten sollen. Jede der sieben Fragen kann auf einer Skala von 1-5 bewertet werden, wobei 1 nicht fähig diese Tätigkeit auszuführen und 5 keine Schwierigkeiten diese Tätigkeit auszuführen bedeutet. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei guter und ein niedriger bei schlechter Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens vor.
	Jede der sieben Fragen kann auf einer Skala von 1-5 bewertet werden, wobei 1 nicht fähig diese Tätigkeit auszuführen und 5 keine Schwierigkeiten diese Tätigkeit auszuführen bedeutet. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei guter und ein niedriger bei schlechter physischer Aktivität vor.
	Anhand des:
	• IW-SP
	Der <i>IW-SP</i> Fragebogen enthält drei Fragen, die erfassen sollen, inwiefern das Körpergewicht die Selbstwahrnehmung beeinflusst, zum Beispiel "Wenn Sie sich mit anderen vergleichen, wie oft fühlen Sie sich aufgrund Ihres Gewichts unglücklich?"
	Jede der drei Fragen kann auf einer Skala von 1-5 bewertet werden, wobei 1 immer und 5 nie bedeutet. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei einer positiven Selbstwahrnehmung und ein niedriger bei einer negativen Selbstwahrnehmung vor.
•	of Variance; APPADL: Ability to Perform Activities of Daily Living; IW-SP: Impact of Weight on F: Last Observation Carried Forward

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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL/IW-SP" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunk- terheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDC AWARD-3						
APPADL	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IW-SP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
APPADL: Ability to P Quelle: Studienprotok	-			-	-	

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie AWARD-3 gibt es keine Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung hindeuten. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird aus folgenden Gründen ebenfalls als niedrig eingestuft:

- Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene Studienebene (Abschnitt 4.3.1.2.2) als niedrig eingestuft wurde.
- Auch gab es in beiden Behandlungsgruppen nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.
- Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die Daten der randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme hatten, analysiert wurden (ITT). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt, wie für die vorgeplante statistische Methode adäquat. Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität – AP-PADL/IW-SP" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Stand: 30.01.2015

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APPADL/IW-SP" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	n; Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SE)	n, Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Studienvergleichst	herapie	
H9X-MC-GBDC AWARD-3	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 270/269		Metformin°, N = 2	68	
APPADL Gesamtw	vert				
Ausgangswert	268/266; 3,84 (0,88)/3,91 (0,93)	-/-	266; 3,84 (0,91)	-	-/-
26 Wochen	251/247; 3,87 (0,90)/3,91 (0,95)	0,03 (0,05)/0,01 (0,05)	247; 3,88 (0,86)	0,00 (0,05)	0,02 [-0,08, 0,13]; 0,665/ 0,01 [-0,10, 0,12]; 0,864
52 Wochen	252/247; 3,80 (0,93)/3,91 (0,92)	-0,01 (0,05)/0,06 (0,05)	248; 3,87 (0,89)	0,04 (0,05)	-0,05 [-0,16, 0,06]; 0,388/ 0,01 [-0,10, 0,12]; 0,796
IW-SP Gesamtwer	t				
Ausgangswert	270/268; 3,72 (1,19)/3,70 (1,22)	-/-	268; 3,56 (1,19)	-	-/-
26 Wochen	254/248; 3,82 (1,15)/3,86 (1,16)	0,21 (0,06)/0,24 (0,06)	249; 3,80 (1,11)	0,26 (0,06)	-0,05, [-0,20, 0,09]; 0,480/ -0,02, [-0,17, 0,12]; 0,777
52 Wochen	255/249; 3,84 (1,13)/3,80 (1,21)	0,20 (0,06)/0,15 (0,06)	250; 3,81 (1,09)	0,25 (0,06)	-0,04, [-0,19, 0,10]; 0,556/ -0,10, [-0,25, 0,05]; 0,199

LOCF-Analysen

APPADL: Ability to Perform Activities of Daily Living; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC.14.68./14.69.; post-hoc Analysen AWARD-3(5), Tabelle DE.

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 153 von 295

#### **APPADL**

Der APPADL (Ability to perform physical activities of daily living) Fragebogen enthält sieben Fragen zur Erfassung der Fähigkeit zu körperlichen Aktivitäten des Alltags. Jede der sieben Fragen kann auf einer Skala von 1-5 bewertet werden, wobei 1 nicht fähig diese Tätigkeit auszuführen und 5 keine Schwierigkeiten diese Tätigkeit auszuführen bedeutet. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei guter und ein niedriger bei schlechter Fähigkeit zu physischen Aktivitäten des Alltags vor (Abschnitt 4.2.5.2).

Zum Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Wochen wurde zwischen Dulaglutid 0,75/1,5 mg und Metformin eine ähnliche Veränderung des *APPADL* Gesamtwertes zum Ausgangswert ermittelt (Veränderung MW: 26 Wochen: 0,03/0,01/0,00, 52 Wochen: -0,01/0,06/0,04) ermittelt, der jedoch nicht signifikant war (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,02 [-0,08, 0,13]; 0,665/0,01 [-0,10, 0,12]; 0,864, 52 Wochen: -0,05 [-0,16, 0,06]; 0,388/0,01 [-0,10, 0,12]; 0,796).

#### **IW-SP**

Der *IW-SP* ist ein Fragebogen, der mit Hilfe von drei Fragen erfasst, wie häufig das Körpergewicht die Selbstwahrnehmung beeinflusst. Jede der drei Fragen kann auf einer Skala von 1-5 bewertet werden, wobei 1 *immer* und 5 *nie* bedeutet. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei einer positiven Selbstwahrnehmung und ein niedriger bei einer negativen Selbstwahrnehmung vor (Abschnitt 4.2.5.2).

Bezüglich der Veränderung des IW-SP Gesamtwertes zum Ausgangswert wurde zum Zeitpunkt 26 Wochen (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: Veränderung MW: 0,21/0,24/0,26) und 52 Wochen (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: Veränderung MW: 0,20/0,15/0,25) eine ähnliche Veränderung zwischen den drei Behandlungsgruppen ermittelt (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,05, [-0,20, 0,09]; 0,480/-0,02, [-0,17, 0,12]; 0,777, 52 Wochen: -0,04, [-0,19, 0,10]; 0,556/-0,10, [-0,25, 0,05]; 0,199).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

#### <Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

# **4.3.1.3.1.3.2** DTSQ<sub>s</sub> (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status) und DSC-r (Diabetes Symptoms Checklist-revised) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von "Gesundheitsbezogene Lebensqualität – DTSQs und DSC-r"

Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDC,	Erhebungszeitpunkt: Ausgangswert V2, 26 Wochen, 52 Wochen (ANCOVA mit LOCF)
AWARD-3	<ul> <li>Anhand des DTSQ<sub>s</sub> Gesamtwertes</li> </ul>
	Der DTSQ <sub>s</sub> Fragebogen enthält folgende acht Fragen zur Erfassung von Veränderung der Zufriedenheit mit der Medikation, Veränderungen in der wahrgenommenen Häufigkeit von Hyperglykämien, und Veränderungen in der wahrgenommenen Häufigkeit von Hypoglykämien:
	Jede der acht Fragen kann auf einer Skala von 0 - 6 bewertet werden. Für die Fragen 1 und 4-8 zeigen höhere Werte eine größere Zufriedenheit an. Die Fragen 2 und 3 betreffen die wahrgenommene Häufigkeit von Hyper- und Hypoglykämien und werden getrennt ausgewertet; hier markieren niedrige Werte eine geringere wahrgenommene Häufigkeit an Hyper- und Hypoglykämien. (50)
	<ul> <li>Anhand des DSC-r Gesamtwertes (standardisiert)</li> </ul>
	Der DSC-r Fragebogen dient der Erfassung der Belastung durch Diabetes-bedingte Symptome wie kardiovaskuläre Ereignisse, kognitiver Disstress, Erschöpfung, hyper- bzw. hypoglykämische Symptome sowie neuropathische, psychologische und visuelle Symptome.
	Die verschiedenen Symptome werden, rückblickend auf die vergangenen vier Wochen, auf einer 5-Punkte Skala bewertet, wobei 1 nicht störend und 5 extrem störend/ belastend bedeutet. Symptome, die nicht aufgetreten sind, werden mit 0 bewertet. Ein hoher Gesamtwert kennzeichnet demnach eine hohe Belastung durch Diabetes-bedingte Symptome.
_	of Variance; DSC-r: Diabetes Symptoms Checklist–revised DTSQ <sub>s</sub> : Diabetes Treatment Satisfaction LOCF: Last Observation Carried Forward

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität – DTSQs und DSC-r" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunk- terheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDC AWARD-3						
$DTSQ_s$	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DSC-r	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DSC-r: <i>Diabetes Symp</i> Quelle: Studienprotoko				-		us

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie AWARD-3 gibt es keine Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung hindeuten. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird aus folgenden Gründen ebenfalls als niedrig eingestuft:

- Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene Studienebene (Abschnitt 4.3.1.2.2) als niedrig eingestuft wurde.
- Auch gab es in beiden Behandlungsgruppen nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.
- Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die Daten der randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme hatten, analysiert wurden (ITT). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt, wie für die vorgeplante statistische Methode adäquat. Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität – DTSQs und DSC-r" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Stand: 30.01.2015

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität – DTSQ<sub>s</sub> und DSC-r" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	n; Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SE)	n, Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Studienvergleichsth	ierapie	
H9X-MC-GBDC AWARD-3	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 270/269		Metformin°, N = 26	58	
DTSQ <sub>s</sub> Gesamtwert					
Ausgangswert	267/266; 29,21 (6,91)/29,21 (6,53)	-/-	267; 28,49 (7,40)	-	-/-
26 Wochen	249/244; 31,07 (5,32)/31,38 (5,80)	1,81 (0,38)/1,93 (0,39)	241; 31,17 (5,82)	2,04 (0,39)	-0,23 [-1,13; 0,67]; 0,612/ -0,11 [-1,02; 0,79]; 0,807
52 Wochen	251/245; 30,51 (6,39)/31,14 (6,29)	1,29 (0,43)/1,82 (0,44)	244; 30,98 (6,26)	1,94 (0,44)	-0,64 [-1,66; 0,37]; 0,215/ -0,12 [-1,14; 0,91]; 0,825
DSC-r Gesamtwert	(standardisiert)				
Ausgangswert	270/267; 18,08 (15,82)/16,90 (15,47)	-/-	267; 18,90 (15,40)	-	-/-
26 Wochen	253/245; 17,32 (16,34)/17,73 (16,30)	-0,40 (0,88)/0,61 (0,89)	248; 18,84 (13,61)	1,02 (0,88)	-1,42 [-3,47; 0,63]; 0,173/ -0,41 [-2,48; 1,65]; 0,694
52 Wochen	255/247; 18,84 (17,19)/18,48 (15,97)	1,05 (0,97)/1,23 (0,99)	249; 19,60 (15,68)	1,48 (0,97)	-0,43 [-2,69; 1,83]; 0,709/ -0,25 [-2,54; 2,03]; 0,828

LOCF-Analysen

DSC-r: Diabetes Symptoms Checklist–revised; DTSQ<sub>s</sub>: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht AWARD-3 (4), Tabelle GBDC.14.70./14.72.; post-hoc Analysen AWARD-3(5), Tabelle DE.1.5.3.,/1.5.4.1.

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 159 von 295

# **DTSQ**<sub>s</sub>

Der Gesamtwert bezüglich des Fragebogens *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status* fasst die Ergebnisse zu den Fragen 1 und 4 - 8 zusammen und beschreibt die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Therapie zu verschiedenen Zeitpunkten. Dabei stellen höhere Werte eine größere Zufriedenheit der Patienten dar. Die wahrgenommene Häufigkeit von Hyper- und Hypoglykämien wurden anhand der Fragen 2 und 3 getrennt erfasst und im Folgenden nicht dargestellt. Im Rahmen des DTSQ<sub>s</sub> Gesamtwertes berichteten Patienten aller Behandlungsgruppen (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin) von einer allgemeinen signifikanten Verbesserung der Zufriedenheit mit der Therapie im Vergleich zum Ausgangswert von 1,81/1,93/2,04 zum Zeitpunkt 26 Wochen und 1,29/1,82/1,94 nach 52 Wochen. Zwischen den Behandlungsarmen Dulaglutid 0,75/1,5 mg und Metformin ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede (Dulaglutid 0,75/1,5 mg: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,23 [-1,13; 0,67]; 0,612/-0,11 [-1,02; 0,79]; 0,807; 52 Wochen: -0,64 [-1,66; 0,37]; 0,215/-0,12 [-1,14; 0,91]; 0,825).

#### DSC-r

Die Belastung durch Diabetes-bedingte Symptome wurde mittels des Diabetes Symptoms Checklist-revised Fragebogen erfasst und der standardisierte Gesamtwert dargestellt. Nach 26 Wochen wurde unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg zum Ausgangswert eine Veränderung von -0,40 bzw. 0,61 und unter Metformin von 1,02 ermittelt. Nach 52 Wochen lag die Veränderung zum Ausgangswert unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg bei 1,05/1,23 und unter Metformin bei 1,48. Zwischen den Behandlungsgruppen Dulaglutid und Metformin wurden zu keinem untersuchten Zeitpunkte signifikante Unterschiede ermittelt der (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -1,42 [-3,47; 0,63]; 0,173/-0,41 [-2,48; 1,65]; 0,69452 Wochen: -0,43 [-2,69; 1,83]; 0,709/-0,25 [-2,54; 2,03]; 0,828).

## Patientenpräferenz.

Zusätzlich zu den vorn beschriebenen Instrumenten zur Erfassung der *Patient Reported Outcomes* der AWARD-3 Studie wurde eine Patientenpräferenzuntersuchung durchgeführt. Anhand einer indirekten Befragung und der anschließenden Auswertung mittels *Conjoint Analyse* wird dabei der deutsche Versorgungskontext abgebildet.

Die vom IQWiG akzeptierte und in Modul 3 beschriebene Untersuchung korrespondiert mit den PRO Messinstrumenten der AWARD-3 Studie. Die drei relevanten Aspekte, denen unter den Patientenpräferenzen die höchste Bedeutung zugemessen wurde, sind demnach zum einen Häufigkeit und Zeitpunkte der Injektion (33,1 %), der Einfluss der Therapie auf die Lebensführung und das allgemeine Lebensgefühl (16,7 %), sowie die Häufigkeit von Unterzuckerungen bzw. im Zusammenhang mit Dulaglutid die Abwesenheit von Hypoglykämien (15,0 %). Als Aspekte der Patientenpräferenz, denen eine mindestens durchschnittliche Relevanz attestiert wurde, können außerdem die flexible Teilhabe am Leben (10,6 %) und das Körpergewicht (10,0 %) ergänzt werden.

Diese Ergebnisse entsprechen denen des APPADL, beides zusammen zeigt einen numerischen Vorteil zugunsten von Dulaglutid bezüglich der körperlichen Aktivitäten. Die Patientenpräferenzuntersuchung bestätigt zudem die Vorstellung, dass der Einfluss der Behandlung auf die Lebensführung und die flexible Teilhabe an Alltagsaktivitäten für die Patienten von großer Bedeutung sind. Zusätzlich ist der Untersuchung zu entnehmen, dass die Patienten bei den entsprechenden Wahlentscheidungen bewusst häufiger die Möglichkeit gewählt haben, bei der eine flexible und normale Teilhabe am Leben geboten wurde.

Ein ähnliches Bild ergibt sich bei dem Merkmal Abwesenheit von Hypoglykämien, das von den Probanden im Ranking der relativen Wichtigkeiten die dritthöchste Präferenz hat. Die Verteilung zwischen den drei Attributausprägungen zeigt hier, dass eine Therapie, die häufige Unterzuckerungen mit sich bringt, nicht akzeptabel ist.

Analog verhält es sich beim *Outcome*-Parameter "Gewicht" der Patientenpräferenzuntersuchung und des IW-SP.

Insgesamt konnten mit der durchgeführten Präferenzstudie patientenrelevante Endpunkte bei Patienten mit einer injektablen Therapie identifiziert werden. Die Präferenzen bestätigen die Ergebnisse der *Patient Reported Outcomes* der AWARD-3 Studie (52).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

## 4.3.1.3.1.4 Sicherheit/Nebenwirkungen – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4–48: Operationalisierung von "Sicherheit/Nebenwirkungen"

1 aoche <del>1 -10.</del> O	perationalisierung von "Sicherheit/Nebenwirkungen"
Studie	Operationalisierung
H9X-MC-GBDC, AWARD-3	Erhebungszeitpunkt: zu jeder Visite (dargestellt wurden jedoch aufgrund der Seltenheit der Ereignisse nur die Ereignisse bis zum Zeitpunkt 52 Wochen)
	Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie.
	Hypoglykämische Ereignisse wurden gemäß Studienprotokoll basierend auf zwei unterschiedlichen Blutglukose <i>cut-off</i> Werten klassifiziert:
	<ul> <li>≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (ADA Guidelines (53))</li> <li>&lt; 54 mg/dL (3,0 mmol/L) (EMA Guidelines 2002 (54))</li> </ul>
	Definitionen:
	Gesamtrate der Hypoglykämien:
	Die Gesamtrate der Hypoglykämien schließt gemäß Studienprotokoll und -bericht alle bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (einschließlich schwerer Hypoglykämien), asymptomatischen Hypoglykämien, unbestimmten Hypoglykämien mit "vermutlich" eingestuften symptomatischen Hypo¬glykämien, und relative Hypoglykämienfür jeweils beide Blutglukose $\mathit{cut-off}$ Werte (Blutglukosewert $\leq 70~\text{mg/dL}$ (3,9 mmol/L) oder $< 54~\text{mg/dL}$ (3,0 mmol/L)) ein.
	Bestätigte symptomatische Hypoglykämien:
	Ereignis mit Symptomen einer Hypoglykämie (Blutglukosewert $\leq$ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder $<$ 54 mg/dL (3,0 mmol/L)).
	Asymptomatische Hypoglykämien:
	Ereignis ohne typische Symptome einer Hypoglykämie, aber mit Blutglukosewerten $\leq 70~mg/dL$ (3,9 mmol/L) oder $<54~mg/dL$ (3,0 mmol/L).
	Mit "vermutlich" (probable) eingestufte symptomatische Hypoglykämien:
	Ereignis mit typischen Symptomen einer Hypoglykämie, ohne dass Blutglukosewerte gemessen wurden (es wurde aber angenommen, dass das Ereignis wahrscheinlich durch Blutglukosewerte $\leq$ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder $<$ 54 mg/dL (3,0 mmol/L) ausgelöst wurde).
	Nächtliche Hypoglykämien:
	Jegliches Hypoglykämieereignis, das während der Schlafenszeit stattfand.
	Nicht-nächtliche Hypoglykämien:
	Jegliches Hypoglykämieereignis, das außerhalb der Schlafenszeit stattfand.
	Unbestimmte Hypoglykämien:
	Ereignis ohne Angaben zu den typischen Symptomen einer Hypoglykämie, aber mit Blutglukosewerten $\leq$ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder $<$ 54 mg/dL (3,0 mmol/L).
	Relative Hypoglykämien:
	Symptomatische Episode, bei der der Patient typische Symptome einer Hypoglykämie berichtete und diese als Hypoglykämie interpretierte, jedoch mit einem gemessenen Plasmaglukosewert > 70 mg/dL.
	Schwere Hypoglykämien:  Episode, in der der Patient Fremdhilfe (im Sinne einer aktiven Gabe von Kohlenhydraten, Glukagon oder Wiederbelebungsmaßnahmen) benötigt. Episoden konnten mit neuroglykopenischen Zuständen,

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

#### Studie Operationalisierung

ausreichend um Krampfanfälle oder Koma zu verursachen, verbunden sein. Auch ohne Plasmaglukosemessung wurde eine neurologische Regene-ration, die der Normalisierung eines normalen Plasmaglukosespiegels zugeordnet werden konnte, als ausreichend sicherer Nachweis bewertet, dass die Episode durch niedrige Blutglukosewerte verursacht wurde.

Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE)

Anhand der UE, die in mindestens 5 % der Patienten auftraten

Anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)

Dabei wurden folgende UE als SUE eingestuft:

- Todesfälle
- stationäre Krankenhausaufenthalte
- jede lebensbedrohliche Situation
- anhaltende oder schwerwiegende Arbeits-/Erwerbsunfähigkeit
- Geburtsfehler/-schaden
- jedes UE, dass durch den untersuchenden Arzt als schwerwiegend eingestuft wird

#### Anhand der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse

Unter unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden UE betrachtet, die auf Grund des Wirkmechanismus'/der Darreichungsform von Dulaglutid bei der Nutzen-/Schadenabwägung potenziell von Bedeutung sein können. Darunter fielen:

- Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse
- Pankreas betreffende Ereignisse
- Schilddrüse betreffende Ereignisse

#### Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse:

Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse wurden im Rahmen der UE erfasst und zusätzlich auch für den Zeitpunkt 26 Wochen ermittelt..

#### Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse:

Die Diagnose einer akuten Pankreatitis erforderte in der Studie, dass mindestens zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt waren:

- abdomineller Schmerz (potenziell assoziiert mit einer akuten Pankreatitis, häufig begleitet von Übelkeit und Erbrechen)
- Analytwerte  $\geq 3 \times ULN$  oder
- Nachweis von Veränderungen mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT).

Der Schweregrad (leicht, mittelschwer, schwerwiegend) wurde anhand der Ranson-Kriterien (63, 64) erhoben. Alle Fälle von akuter oder möglicher akuter Pankreatitis, asymptomatisch erhöhten pankreatischen Enzymwerten und schwerwiegende UE von abdominellem Schmerz wurden durch ein unabhängiges Komitee (*Clinical Event Classification* (CEC) Group) beurteilt.

#### Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse:

Als Ereignis von besonderem Interesse wurden Neoplasien der Schilddrüse berücksichtigt. Darüber hinaus wurden systematisch Calcitoninwerte gemessen, auf der Basis eines vordefinierten Algorithmus bewertet und die Behandlung ggfs. beendet.

ADA: American Diabetes Association; CEC: Clinical Event Classification; CT: Computertomographie; EMA: European Medicines Agency; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung);; MRT: Magnetresonanztomographie; SMQs: Standardized MedDRA queries; SUE: schweres unerwünschtes Ereignis; U: Units (Einheiten); UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; V: Visite

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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Sicherheit/Nebenwirkungen" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunk- terheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
H9X-MC-GBDC AWARD-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

DSC-r: Diabetes Symptoms Checklist–revised; DTSQ<sub>s</sub>: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status

Quelle: Studienprotokoll AWARD-3(77), Studienbericht AWARD-3(4), Registerbericht(70)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie AWARD-3 gibt es keine Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung hindeuten. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird aus folgenden Gründen ebenfalls als niedrig eingestuft:

- Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene Studienebene (Abschnitt 4.3.1.2.2) als niedrig eingestuft wurde.
- Auch gab es in beiden Behandlungsgruppen nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.
- Die Ereignisse wurden für alle Studienteilnehmer objektiv und verblindet durch einen Studienarzt beurteilt.
- Darüber hinaus wurden alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdominaler Schmerz) durch ein unabhängiges Komitee (*Clinical Event Classification* (CEC) *Group*) beurteilt.
- Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die Daten der randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme hatten, analysiert wurden (ITT). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt, wie für die vorgeplante statistische Methode adäquat. Die statistische Analyse folgte dem präspezifizierten Analyseplan.

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

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für "Hypoglykämien" (Blutglukose < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stand: 30.01.2015

	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert		
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Studienvergleichstherapie					
H9X-MC-GBDC AWARD-3	Dulaglutid $(0,75/1,5 \text{ mg})^{\circ}$ , N = 270/269	Metformin, N = 268					
Anzahl der Patiente	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, <i>cut-off:</i> < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)						
52 Wochen							
Gesamtrate	6 (2,22)/6 (2,23)	6 (2,24)	0,99 [0,262; 3,764]; 1,000/ 1,00 [0,263; 3,779]; 1,000	0,99 [0,324; 3,039]; 1,000/ 1,00 [0,325; 3,050]; 1,000	-0,000 [-0,086; 0,085]; 1,000/ -0,000 [-0,084; 0,084]; 1,000		
bestätigte sympto- matische	2 (0,74)/1 (0,37)	3 (1,12)	0,66 [0,055; 5,807]; 0,685/ 0,33 [0,006; 4,142]; 0,373	0,66 [0,114; 3,854]; 0,685 <sup>#</sup> / 0,36 [0,051; 2,602]; 0,373 <sup>#</sup>	-0,004 [-0,089; 0,082]; 0,993/ -0,007 [-0,092; 0,077]; 0,613		
asymptomatische	2 (0,74)/0 (0)	1 (0,37)	1,99 [0,103; 117,987]; 1,000/ 0,33 [0,000; 18,929]; 0,499	1,94 [0,201; 18,711]; 1,000 <sup>#</sup> / 0,13 [0,003; 6,795]; 0,499 <sup>#</sup>	0,004 [-0,082; 0,089]; 1,000/ -0,004 [-0,088; 0,081]; 0,999		
nächtliche	1 (0,37)/1 (0,37)	0 (0)	2,99 [0,052; Inf]; 1,000/ 3,00 [0,052; Inf]; 1,000	7,33 [0,146; 369,647];1,000 <sup>#</sup> / 7,36 [0,146; 371,006]; 1,000 <sup>#</sup>	0,004 [-0,082; 0,089]; 1,000/ 0,004 [-0,081; 0,088];1,000		
nicht-nächtliche	4 (1,48)/4 (1,49)	5 (1,87)	0,79 [0,155;3,721]; 0,751/ 0,79 [0,156; 3,735]; 0,752	0,79 [0,216; 2,925]; 0,751/ 0,80 [0,216; 2,936]; 0,752	-0,004 [-0,090; 0,082]; 0,991/ -0,004 [-0,088; 0,081];0,996		
schwere	0 (0)/0 (0)	0 (0)	n. b./n. b.	n. b./n. b.	n. b./n. b.		

# Peto's OR

ARD: absolute Risikodifferenz; HbA<sub>1c</sub>-Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; V: Visite

Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC.12.8./14.174./14.176./14.181./14.183./14.185.; post-hoc Analysen AWARD-3(5), Tabelle DE.1.2.2 a-b

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 167 von 295

Stand: 30.01.2015

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für "Hypoglykämien" (Blutglukose ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	n (%)	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Studienvergleichstherapie			
H9X-MC-GBDC AWARD-3	Dulaglutid $(0,75/1,5 \text{ mg})^{\circ}$ , N = 270/269	Metformin, N = 268			
Anzahl der Patiente	n mit ≥ 1 Hypoglykämie, <i>cut-off:</i>	≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)			
52 Wochen					
Gesamt	30 (11,11)/33 (12,27)	34 (12,69)	0,86 [0,510; 1,451]; 0,572/ 0,96 [0,577; 1,606]; 0,883	0,88 [0,552;1 ,389]; 0,572/ 0,97 [0,618; 1,514]; 0,883	-0,016 [-0,070; 0,039];0,666/ -0,004 [-0,060; 0,052]; 0,987
bestätigte sympto- matische	16 (5,63)/17 (6,32)	13 (4,85)	1,24 [0,544; 2,854]; 0,703/ 1,32 [0,591; 3,028]; 0,574	1,22 [0,599; 2,490]; 0,703/ 1,30 [0,646; 2,629]; 0,574	0,011 [-0,075; 0,095]; 0,718/ 0,015 [-0,070; 0,099]; 0,580
asymptomatische	21 (7,78)/21 (7,81)	21 (7,84)	0,99 [0,528; 1,862]; 0,980/ 1,00 [0,530; 1,870]; 0,990	0,99 [0,555; 1,774]; 0,980/ 1,00 [0,557; 1,781]; 0,990	-0,001 [-0,046; 0,045]; 1,000/ -0,000 [-0,046; 0,045]; 1,000
nächtliche	7 (2,59)/7 (2,60)	3 (1,12)	2,35 [0,529; 14,218]; 0,339/ 2,36 [0,531; 14,273]; 0,339	2,32 [0,605; 8,862]; 0,339/ 2,32 [0,608; 8,895]; 0,339	0,015 [-0,071; 0,100]; 0,344/ 0,015 [-0,070; 0,099]; 0,341
nicht-nächtliche	29 (10,74)/27 (10,04)	32 (11,94)	0,89 [0,520; 1,513]; 0,661/ 0,82 [0,478; 1,416]; 0,481	0,90 [0,560; 1,444]; 0,661/ 0,84 [0,518; 1,363]; 0,481	-0,012 [-0,066; 0,042]; 0,762/ -0,019 [-0,072; 0,034]; 0,571
schwere	0 (0)/0 (0)	0 (0)	n. b./n. b.	n. b./n. b.	n. b./n. b.

ARD: absolute Risikodifferenz; HbA<sub>1c</sub>-Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; V: Visite

Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC.12.8./14.174./14.176./14.181./14.185.; post-hoc Analysen AWARD-3(5), Tabelle DE.1.2.1 a-b

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 168 von 295

Stand: 30.01.2015

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für "Sicherheit/Nebenwirkungen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

52 Wochen	Ereignisse; n (%)	Ereignisse; n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Studienvergleichstherapie			
H9X-MC-GBDC AWARD-3	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 270/269	Metformin°, N = 268			
Todesfälle					
52 Wochen					
Todesfälle	0 (0,0)/0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n.b.
Gesamtrate schwerw	iegender unerwünschter Ereigni	sse (SUEs); Patienten mit ≥ 1	SUE		
52 Wochen					
Patienten mit ≥ 1 SUE	20 (7,41)/14 (5,20)	16 (5,97)	1,26 [0,638; 2,488]; 0,505/ 0,86 [0,413; 1,809]; 0,699	1,24 [0,657; 2,342]; 0,505/ 0,87 [0,434; 1,750]; 0,699	0,014 [-0,028; 0,057]; 0,621/ -0,008 [-0,047;0,031]; 0,843
Gesamtrate unerwün	schter Ereignisse (UEs); Patient	en mit≥1 UE			
26 Wochen					
Patienten mit ≥ 1 UE	150 (55,56)/163 (60,59)	151 (56,34)	0,97 [0,689; 1,361]; 0,854/ 1,19 [0,845; 1,680]; 0,317	0,99 [0,849;1,146]; 0,854/ 1,08 [0,932; 1,241]; 0,317	-0,008 [-0,092; 0,076]; 0,923/ 0,043 [-0,041; 0,126]; 0,362
52 Wochen					
Patienten mit ≥ 1 UE	177 (65,56)/179 (66,54)	170 (63,43)	1,10 [0,771; 1,562]; 0,607/ 1,15 [0,804; 1,635]; 0,450	1,03 [0,912; 1,172]; 0,607/ 1,05 [0,926; 1,188]; 0,450	0,021 [-0,060; 0,102]; 0,671/ 0,031 [-0,050; 0,112]; 0,506

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 169 von 295

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

52 Wochen	Ereignisse; n (%)	Ereignisse; n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Studienvergleichstherapie			
H9X-MC-GBDC AWARD-3	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 270/269	Metformin $^{\circ}$ , N = 268			
UE, die bei mindester	ns 5 % der Patienten auftraten				
52 Wochen					
PT: Nasopharyngitis	8 (2,96)/14 (5,2)	28 (10,45)	0,26 [0,101; 0,605]; <0,001/ 0,47 [0,242; 0,915]; 0,024	0,28 [0,132; 0,611]; <0,001/ 0,50 [0,268; 0,925]; 0,024	-0,075 [-0,160; 0,010]; <0,001/ -0,052 [-0,098; -0,007]; 0,036
PT: Kopfschmerz	14 (5,19)/10 (3,72)	20 (7,46)	0,68 [0,335; 1,372]; 0,278/ 0,48 [0,196; 1,098]; 0,063	0,69 [0,358; 1,347]; 0,278/ 0,50 [0,238; 1,044]; 0,063	-0,023 [-0,064; 0,018]; 0,364/ -0,037 [-0,121; 0,047]; 0,089
PT: Infektionen der oberen Atemwege	15 (5,56)/16 (5,95)	8 (2,99)	1,91 [0,745; 5,296]; 0,200/ 2,06 [0,812; 5,643]; 0,142	1,86 [0,802; 4,316]; 0,200/ 1,99 [0,867; 4,577]; 0,142	0,026 [-0,060; 0,110]; 0,207/ 0,030 [-0,055; 0,114]; 0,146
PT: Obstipation	13 (4,81)/18 (6,69)	3 (1,12)	4,47 [1,205; 24,669]; 0,019/ 6,33 [1,812; 33,881]; 0,001	4,30 [1,240; 14,922]; 0,019/ 5,98 [1,782;20,056]; 0,001	0,037 [-0,049; 0,122]; 0,023/ 0,056 [-0,029; 0,140]; 0,002
Studienabbrüche weg	gen UE/Tod				
52 Wochen					
Studienabbrüche	8 (2,96)/14 (5,20)	12 (4,48)	0,65 [0,227; 1,768]; 0,373/ 1,17 [0,492; 2,830]; 0,841	0,66 [0,275; 1,593]; 0,373/ 1,16 [0,548; 2,466]; 0,841	-0,015 [-0,101; 0,070]; 0,484/ 0,007 [-0,077; 0,092]; 0,848
unerwünschte Ereign	nisse von besonderem Interesse: (	Gastrointestinaltrakt (GI)			
26 Wochen					
PT: Übelkeit	29 (10,74)/51 (18,96)	39 (14,55)	0,71 [0,423; 1,181]; 0,183/ 1,37 [0,870; 2,168]; 0,172	0,74 [0,471; 1,157]; 0,183/ 1,30 [0,890; 1,907]; 0,172	-0,038 [-0,094; 0,018]; 0,230/ 0,044 [-0,019; 0,107]; 0,211
PT: Erbrechen	16 (5,93)/23 (8,55)	11 (4,10)	1,47 [0,627; 3,578]; 0,430/ 2,18 [0,996; 5,067]; 0,050	1,44 [0,683; 3,053]; 0,430/ 2,08 [1,036; 4,188]; 0,050	0,018 [-0,068; 0,103]; 0,441/ 0,044 [-0,040; 0,129]; 0,053
PT: Diarrhoe	14 (5,19)/27 (10,04)	37 (13,81)	0,34 [0,180; 0,648]; <0,001/ 0,70 [0,411; 1,181]; 0,178	0,38 [0,208; 0,678]; <0,001/ 0,73 [0,456; 1,159]; 0,178	-0,086 [-0,135; -0,037]; 0,001/ -0,038 [-0,092; 0,017]; 0,225
PT: Appetitlosigkeit	11 (4,07) 18 (6,69)	12 (4,48)	0,91 [0,355; 2,289]; 0,835/ 1,53 [0,680; 3,557]; 0,348	0,91 [0,409; 2,026]; 0,835/ 1,49 [0,734; 3,041]; 0,348	-0,004 [-0,090; 0,081]; 0,985/ 0,022 [-0,062; 0,107]; 0,353

Stand: 30.01.2015

Dulaglutid (Trulicity®) Seite 170 von 295

Stand: 30.01.2015

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

52 Wochen	Ereignisse; n (%)	Ereignisse; n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Studienvergleichstherapie			
H9X-MC-GBDC AWARD-3	Dulaglutid (0,75/1,5 mg)°, N = 270/269	Metformin°, N = 268			
52 Wochen					
PT: Übelkeit	31 (11,48)/53 (19,70)	43 (16,04)	0,68 [0,413; 1,115]; 0,124/ 1,28 [0,824; 2,000]; 0,269	0,72 [0,466; 1,100]; 0,124/ 1,23 [0,852; 1,769]; 0,269	-0,046 [-0,104; 0,012]; 0,158/ 0,037 [-0,028; 0,101]; 0,320
PT: Erbrechen	20 (7,41)/26 (9,67)	13 (4,85)	1,57 [0,724; 3,510]; 0,281/ 2,10 [1,012; 4,551]; 0,045	1,53 [0,776; 3,007]; 0,281/ 1,99 [1,047; 3,794]; 0,045	0,026 [-0,060; 0,110]; 0,291/ 0,048 [-0,036; 0,132]; 0,047
PT: Diarrhoe	21 (7,78)/30 (11,15)	37 (13,81)	0,53 [0,299; 0,926]; 0,024/ 0,78 [0,469; 1,311]; 0,352	0,56 [0,339; 0,936]; 0,024/ 0,81 [0,515; 1,268]; 0,352	-0,060 [-0,112; -0,008]; 0,034/ -0,027 [-0,082; 0,029]; 0,424
PT: Appetitlosigkeit	12 (4,44)/18 (6,69)	12 (4,48)	0,99 [0,399; 2,465]; 1,000/ 1,53 [0,680; 3,557]; 0,348	0,99 [0,454; 2,170]; 1,000/ 1,49 [0,734; 3,041]; 0,348	-0,000 [-0,086; 0,084]; 1,000/ 0,022 [-0,062; 0,107]; 0,353
unerwünschte Ereign	nisse von besonderem Interesse: l	Pankreas			
52 Wochen	0 (0)	0 (0)	n. b.	n. b.	n. b.
unerwünschte Ereign	nisse von besonderem Interesse: S	Schilddrüse			
52 Wochen					
Patienten mit ≥ 1 Schilddrü- sen-bezogenem UE*	2 (0,74)/0 (0)	0 (0)	5,00 [0,286; Inf]; 0,499/ n. b.	7,36 [0,459; 118,004]; 0,499 <sup>#</sup> / n. b.	0,007 [-0,078; 0,093]; 0,482/ n. b.
*PT gutartige Neoplas	ie der Schilddrüse				

# Peto's OR

ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC.12.2./12.7./12.3./14.157./14.158.; post-hoc Analysen AWARD-3(5), Tabelle DE.1.4.1./1.4.2./1.4.3./1.4.4./1.4.5./1.4.6./1.4.7./1.4.10.

Dulaglutid (Trulicity<sup>®</sup>)

Seite 171 von 295

## **Sicherheit/Nebenwirkungen:**

#### Hypoglykämien:

Die Beurteilung der Hypoglykämien erfolgte unter Berücksichtigung zweier Schwellenwerte: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) und < 54 mg/dL (3,0 mmol/L).

Ermittelt wurden jeweils die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie für bestätigte symptomatische, asymptomatische, nächtliche, nicht-nächtliche sowie schwere Hypoglykämien.

Mehr als die Hälfte der schweren Unterzuckerungen treten während des Nachtschlafs auf. Da bei Diabetikern die adrenerge Reaktion auf eine Hypoglykämie vielfach ausbleibt, der Anstieg der Katecholamine aber ein wesentlicher Aufwachreiz ist, bemerkt der Patient die nächtliche Unterzuckerung möglicheweise nicht und kann keine Gegenmaßnahmen ergreifen.

# Hypoglykämien (Gesamt):

Die Gesamtrate der Hypoglykamien errechnete sich aus der Summe aller bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (einschließlich schwerer Hypoglykämien), asymptomatischen Hypoglykämien, vermutlich symptomatischen Hypoglykämien und unbestimmten Hypoglykämien (Blutglukosewert  $\leq$  70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)).

Für einen Blutglukose cut-off Wert < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen hatten in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg 6/6 (2,22 %/2,23 %) Patienten und Metformin 6 (2,24 %) Patienten mindestens eine Hypoglykämie berichtet. Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie war in den verschiedenen Behandlungsgruppen vergleichbar niedrig (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,99 [0,262; 3,764]; 1,000/1,00 [0,263; 3,779]; 1,000).

Für einen Blutglukose cut-off Wert  $\leq$  70 mg/dL (3,9 mmol/L)

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen war bei den Medikationen Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und Metformin bei 30/33 (11,11 %/12,27 %) und 34 (12,69 %) Patienten mindestens eine Hypoglykämie mit einem Blutglukosewert von  $\leq$  70 mg/dL (3,9 mmol/L) berichtet worden. Die Anzahl dieser Patienten war in allen drei Behandlungsgruppen ähnlich (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,86 [0,510; 1,451]; 0,572/0,96 [0,577; 1,606]; 0,883).

#### Bestätigte symptomatische Hypoglykämien:

Unter dem Terminus "bestätigte symptomatische Hypoglykämie" wurden Ereignisse mit Symptomen einer Hypoglykämie und einem Blutglukosewert unterhalb des jeweiligen  $\it cut-off$  Werts (Blutglukosewert  $\leq 70~\rm mg/dL$  (3,9 mmol/L) oder  $< 54~\rm mg/dL$  (3,0 mmol/L)) berücksichtigt.

Für einen Blutglukose cut-off Wert < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)

Bei 2/1/3 (0,74 %/0,37 %/1,12 %) Patienten der Behandlungsarme Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg sowie Metformin war innerhalb von 52 Wochen mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie aufgetreten, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,66 [0,055; 5,807]; 0,685/0,33 [0,006; 4,142]; 0,373).

Für einen Blutglukose cut-off Wert  $\leq$  70 mg/dL (3,9 mmol/L)

In den drei Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und Metformin hatten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen 16/17/13 (5,63 %/6,32 %/4,85 %) Patienten mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie mit entsprechenden Blutglukosewerten unterhalb des jeweiligen *cut-off* Wertes  $\leq$  70 mg/dL (3,9 mmol/L) berichtet. Die Anzahl dieser Patienten war bei allen Medikationen statistisch vergleichbar (OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,24 [0,544; 2,854]; 0,703/1,32 [0,591; 3,028]; 0,574).

## Asymptomatische Hypoglykämien:

Unter dem Terminus "asymptomatische Hypoglykämie" wurden Ereignisse ohne typische Symptome einer Hypoglykämie, aber mit Blutglukosewerten  $\leq$  70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) berücksichtigt.

Für einen Blutglukose cut-off Wert < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)

Anhand des *cut-off* Wertes < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) berichteten in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg 2/0 (0,74 %/0 %) Patienten und in der Metformingruppe 1 (0,37 %) Patient von mindestens einer "asymptomatischen Hypoglykämie". Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen ergab sich daher kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Hypoglykämien vor (OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,99 [0,103; 117,987]; 1,000/0,33 [0,000; 18,929]; 0,499).

Für einen Blutglukose cut-off Wert  $\leq$  70 mg/dL (3,9 mmol/L)

Im Zeitraum von Visite 2 bis 52 Wochen war bei 21/21 (7,78 %/7,81 %) und 21 (7,84 %) Patienten der Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und Metformin mindestens eine asymptomatische Hypoglykämie aufgetreten. Die Anzahl dieser Patienten war in allen Behandlungsgruppen gleich (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,99 [0,528; 1,862]; 0,980/1,00 [0,530; 1,870]; 0,990).

#### Nächtliche Hypoglykämien:

Unter dem Terminus "nächtliche Hypoglykämie" wurde jegliches Hypoglykämieereignis, das während der Schlafenszeit stattfand, erfasst.

*Für einen Blutglukose cut-off Wert < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)* 

Bei dem niedrigen *cut-off* Wert < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) wurde bei 1/1 (0,37 %/0,37 %) und 0 (0 %) (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg, Metformin) Patienten mindestens eine nächtliche Hypoglykämie festgestellt. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,99 [0,052; Inf]; 1,000/3,00 [0,052; Inf]; 1,000).

Für einen Blutglukose cut-off Wert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)

Mindestens eine nächtliche Hypoglykämie wurde von 7/7/3 (2,59 %/2,60 %/1,12 %) Patienten der Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und Metformin in Bezug auf den *cut-off* Wert  $\leq$  70 mg/dL (3,9 mmol/L) bis zum Zeitpunkt 52 Wochen berichtet. Die Anzahl dieser Patienten war in allen Behandlungsgruppen ähnlich (OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,35 [0,529; 14,218]; 0,339/2,36 [0,531; 14,273]; 0,339).

## Nicht-nächtliche Hypoglykämien:

Unter dem Terminus "nicht-nächtliche Hypoglykämie" wurde jegliches Hypoglykämieereignis berücksichtigt, das außerhalb der Schlafenszeit stattfand.

*Für einen Blutglukose cut-off Wert < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)* 

Eine nicht-nächtliche Hypoglykämie entsprechend des cut-off Wertes < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) trat bei 4/4 (1,48 %/1,49 %) und 5 (1,87 %) (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg, Metformin) Patienten vergleichbar häufig auf (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,79 [0,155; 3,721]; 0,751/0,79 [0,156; 3,735]; 0,752).

Für einen Blutglukose cut-off Wert  $\leq$  70 mg/dL (3,9 mmol/L)

In den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und Metformin wurden bezüglich des *cut-off* Wertes  $\leq$  70 mg/dL (3,9 mmol/L) bei 29/27 (10,74 %/10,04 %) und 32 (11,94 %) Patienten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen nicht-nächtliche Hypoglykämien diagnostiziert. Die Anzahl dieser Patienten war bei allen Medikationen statistisch vergleichbar (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,89 [0,520; 1,513]; 0,661/0,82 [0,478; 1,416]; 0,481).

#### Schwere Hypoglykämien:

Eine schwere Hypoglykämie war definiert als eine Episode, in der der Patient Fremdhilfe (im Sinne einer aktiven Gabe von Kohlenhydraten, Glukagon oder Wiederbelebungsmaßnahmen) benötigte. Episoden konnten mit neuroglykopenischen Zuständen bis hin zu Krampfanfällen oder Koma verbunden sein. Auch ohne Plasmaglukosemessung wurde eine neurologische Regeneration, die der Normalisierung eines normalen Plasmaglukosespiegels zugeordnet werden konnte, als ausreichend sicherer Nachweis bewertet, dass die Episode durch niedrige Blutglukosewerte verursacht worden war.

Schwere Hypoglykämien traten zu keinem Zeitpunkt in keiner der drei Behandlungsgruppen auf.

#### Zusammenfassung Hypoglykämien:

Die Gesamtzahl aufgetretener Hypoglykämien war in allen Behandlungsgruppen niedrig. Die Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie war unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg ähnlich wie unter Metformin. Dieses Ergebnis war auf der Basis beider *cut-off* Werte von ≤ 70 mg/dL und < 54 mg/dL für die Gesamtzahl der Hypoglykämien und auch die verschiedenen Untergruppen (Gesamt, bestätigte symptomatische, asymptomatische, nächtliche, nicht-nächtliche, schwere) konsistent.

#### **Todesfälle**

Während des Studienverlaufs kam es zu keinen Todesfällen.

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen berichteten 20/14 (7,41 %/5,20 %) der Patienten der beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75 mg/1,5 mg) im Vergleich zu 16 (5,97 %) der Patienten der Metformin-Behandlungsgruppe von einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis. Zwischen den Behandlungsgruppen wurde hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,26 [0,638; 2,488]; 0,505/0,86 [0,413; 1,809]; 0,699).

#### **Unerwünschte Ereignisse**

In den Dulaglutid-Behandlungsgruppen (0,75 mg/1,5 mg) hatten bis zum Zeitpunkt 26 Wochen 150/163 (55,56 %/60,59 %) der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Ein vergleichbar großer Patientenanteil der Metformingruppe 151 (56,3 4%) berichtete ebenfalls von mindestens einem unerwünschten Ereignis. Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen berichteten 177/179 und 170 (65,56 %/66,54 %/63,43 %) Patienten (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg, Metformin) von mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Zwischen den Behandlungsgruppen wurden zu den Zeitpunkten 26 Wochen und 52 Wochen bezüglich des Anteils der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignissen keine signifikanten Unterschiede festgestellt (OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,97 [0,689; 1,361]; 0,854/1,19 [0,845; 1,680]; 0,317; 52 Wochen: 1,10 [0,771; 1,562]; 0,607/1,15 [0,804; 1,635]; 0,450).

## Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen hatten mehr als 5 % der Patienten mindestens ein Ereignis mit dem PT Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Infektionen der oberen Atemwege und Obstipation berichtet. Das UE Nasopharyngitis wurde von 8/14 (2,96 %/5,2 %) der Patienten berichtet, die mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden. Im Vergleich dazu berichteten 28 (10,45 %) der Metformin-Patienten von einer Nasopharyngitis. Da in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg im Vergleich zu Metformin bei signifikant weniger Patienten eine Nasopharyngitis berichtet wurde, ist die Behandlung mit Dulaglutid in den Konzentrationen 0,75 mg und 1,5 mg einer Behandlung mit Metformin in Bezug auf dieses unerwünschte Ereignis überlegen (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,26 [0,101; 0,605]; <0,001/0,47 [0,242; 0,915]; 0,024). Darüber hinaus berichtete eine vergleichbare Anzahl an Patienten von Kopfschmerzen (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg/Metformin: 14 (5,19 %)/10 (3,72 %)/20 (7,46 %); OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,68 [0,335; 1,372]; 0,278/0,48 [0,196; 1,098]; 0,063) und Infektionen der oberen Atemwege (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg/Metformin: 15 (5,56 %)/16 (5,95 %)/8 (2,99 %); OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,91 [0,745; 5,296]; 0,200/2,06 [0,812; 5,643]; 0,142). In den drei Behandlungsgruppen berichteten 13/18 und 3 (4,81 %/6,69 %/1,12 %) der Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und Metformin den PT Obstipation. Der Unterschied zwischen den beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen gegenüber Metformin war statistisch signifikant, so dass Dulaglutid in Bezug auf das UE Obstipation einer Behandlung mit Metformin unterlegen ist (OR [95 %-KI]; p-Wert: 4,47 [1,205; 24,669]; 0,019/6,33 [1,812; 33,881]; 0,001).

#### Studienabbrüche wegen UE/Tod

Darüber hinaus brachen 8/14 (2,96 %/5,20 %) Patienten der Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg sowie 12 (4,48 %) Patienten der Metformin-Behandlungsgruppe die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod ab. Die statistische Analyse wies hierbei keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,65 [0,227; 1,768]; 0,373/1,17 [0,492; 2,830]; 0,841).

#### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Neben diesen unerwünschten Ereignissen wurden auch solche unerwünschten Ereignisse analysiert, die aufgrund des Wirkmechanismus der Substanzklasse und damit für Dulaglutid von besonderem Interesse waren. Dazu zählten Ereignisse, die den Gastrointestinaltrakt betrafen, sowie das Pankreas und die Schilddrüse betreffende Ereignisse.

# Gastrointestinaltrakt betreffende unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen der Erhebung der den "Gastrointestinaltrakt betreffenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse" wurden die PT Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Appetitlosigkeit analysiert. Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen berichteten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen 0,75 mg und 1,5 mg 29/51 (10,74 %/18,96 %) Patienten von Übelkeit im Vergleich zu 39 (14,55 %) Patienten der Metformin-Behandlungsgruppe. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,71 [0,423; 1,181]; 0,183/1,37 [0,870; 2,168]; 0,172). Erbrechen wurde von 16/23 (5,93 %/8,55 %) Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg sowie 11 (4,10 %) Patienten unter Metformin berichtet. Der Unterschied zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Metformin war statistisch signifikant, so dass Metformin in Bezug auf den PT Erbrechen hinsichtlich der Anzahl der Patienten gegenüber Dulaglutid überlegen war (OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,47 [0,627; 3,578]; 0,430/2,18 [0,996; 5,067]; 0,050). In den Gruppen Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg war von 14/27 (5.19 %/10.04 %) Patienten im Vergleich zu 37 (13.81 %) Patienten, unter Metformin Diarrhoe berichtet worden. Bei Patienten der Dulaglutid 0,75 mg-Behandlungsgruppe trat im Vergleich zu Patienten der Metformin-Behandlungsgruppe signifikant weniger Diarrhoe auf (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,34 [0,180; 0,648]; <0,001/0,70 [0,411; 1,181]; 0,178). Darüber hinaus berichteten mit 11/18 (4,07 %/6,69 %) Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg sowie 12 (4.48 %) Patienten unter Metformin eine vergleichbare Anzahl an Patienten von Appetitlosigkeit (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,91 [0,355; 2,289]; 0,835/1,53 [0,680; 3,557]; 0,348).

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen war von 31 (11,48 %)/53 (19,70 %) Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg und von 43 (16,04 %) Patienten unter Metformin Übelkeit berichtet worden (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,68 [0,413; 1,115]; 0,124/1,28 [0,824; 2,000]; 0,269). Auch Appetitlosigkeit berichteten in den Behandlungsgruppen eine vergleichbare Anzahl von Patienten (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg/Metformin: 12 (4,44 %)/18 (6,69 %) und 12 (4,48 %) OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,99 [0,399; 2,465]; 1,000/1,53 [0,680; 3,557]; 0,348). Darüber hinaus berichteten 20/26 (7,41 %/9,67 %) Patienten der Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg sowie 13 (4,85 %) Patienten unter Metformin von mindestens einem Ereignis des PT Erbrechen während der Behandlung . Dabei wurde bei signifikant mehr Patienten in der Dulaglutid 1,5 mg-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Metformin Erbrechen berichtet (OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,57 [0,724; 3,510]; 0,281/2,10 [1,012; 4,551]; 0,045). Konsistent zum Zeitpunkt 26 Wochen war bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei weniger Patienten (21 (7,78 %)/30 (11,15 %)) der Dulaglutid-Behandlungsgruppen 0,75 mg und 1,5 mg Diarrhoe im Vergleich zu 37 (13,81 %) Patienten unter Metformin aufgetreten. Der Unterschied zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Metformin war statistisch signifikant (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,299; 0,926]; 0,024/0,78 [0,469; 1,311]; 0,352).

#### Pankreas betreffende unerwünschte Ereignisse

Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf, welche das Pankreas betrafen.

#### Schilddrüse betreffende unerwünschte Ereignisse

Als die Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse wurden insbesondere Neoplasien der Schilddrüse berücksichtigt. Darüber hinaus wurden systematisch Calcitoninwerte gemessen, auf der Basis eines vordefinierten Algorithmus bewertet (Tabelle 4–48) und die Behandlung ggfs. beendet. Die Calcitonin-Serumspiegel erfüllten für keinen Patienten die Kriterien für eine Beendigung der Studienteilnahme (nicht dargestellt).

In dem Zeitraum von Visite 2 bis Woche 52 wurden für 2 (0,74 %) Patienten in der Dulaglutid 0,75 mg Behandlungsgruppe "die Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse", PT gutartige Neoplasie - Neoplasie der Schilddrüse, berichtet. In den Behandlungsgruppen Dulaglutid 1,5 mg und Metformin waren hingegen keine solchen Ereignisse aufgetreten.

#### Zusammenfassung

Unter dem Endpunkt "Sicherheit/Nebenwirkungen" wurden während der 52-wöchigen Studiendauer von 177/179 und 170 (65,56 %/66,54 % und 63,43 %) der Patienten (Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg, Metformin) mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war bei 20/14 (7,41 %/5,20 %) Patienten der beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen 0,75 mg/1,5 mg und 16 (5,97 %) Patienten der Metformin-Behandlungsgruppe berichtet worden, wovon kein Ereignis tödlich verlief. Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen wurden zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die PT *Erbrechen* (zuungunsten von Dulaglutid 1,5 mg) und *Diarrhoe* (zugunsten Dulaglutid 0,75 mg) ermittelt. Darüber hinaus traten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen signifikante Unterschiede bezüglich der PT *Nasopharyngitis* (zugunsten von Dulaglutid 0,75 mg), *Obstipation* (zuungunsten von Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg), *Erbrechen* (zuungunsten von Dulaglutid 1,5 mg) und *Diarrhoe* (zugunsten Dulaglutid 0,75 mg) auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

# <Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2 verwiesen.

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.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für die Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen sollte Folgendes berücksichtigt werden:

Zur Durchführung einer Metaanalyse über verschiedene Studien hinweg gibt der G-BA Subgruppenanalysen für die einzelnen Studien vor. Grenzwerte für den Interaktions-p-Wert sind laut IQWIG Methodenpapier 4.1 nur in Zusammenhang mit Metaanalysen erwähnt. Hier wird der Grenzwert von < 0,2 als Hinweis auf eine Effektmodifikation verstanden. Das Methodenpapier des IQWiG beschreibt in Bezug auf einzelne Studien, dass

"... im Allgemeinen post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen auf Studienebene kritisch zu interpretieren sind..." (22).

Im vorliegenden Fall wurde eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse nicht durchgeführt, da es sich nur um eine Studie handelt.

A priori waren im Studienprotokoll zur Studie H9X-MC-GBDC (AWARD-3) Subgruppenanalysen für die Endpunkte HbA<sub>1c</sub>-Wert und Veränderung des Körpergewichtes und des BMI für folgende Subgruppenkategorien geplant:

- Alter ( $< 65, \ge 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnizität (lateinamerikanischer Herkunft, nicht lateinamerikanischer Herkunft)
- Abstammung (indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas, asiatisch, afroamerikanisch, Verschiedene, kaukasisch, Ureinwohner Hawaiis/Pazifik)
- Ländereffekte (Argentinien, Brasilien, Kanada, Kroatien, Tschechien, Finnland, Frank-reich, Vereinigtes Königreich, Deutschland, Indien, Südkorea, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Slowakei, Südafrika, Spanien, Vereinigte Staaten von Amerika)
- Erkrankungsdauer bezogen auf die mediane Dauer (< 2,5 Jahre, ≥ 2,5 Jahre)
- BMI Ausgangswert bezogen auf den BMI Median (< 32,6 kg/m², ≥ 32,6 kg/m²)
- Vorherige antidiabetische Behandlung (ja, nein)
- $HbA_{1c}$ -Ausgangswert ( $\leq 8.5 \%$  und > 8.5 %; nur für die Auswertung des Endpunktes  $HbA_{1c}$

Für alle Subgruppenanalysen wurden Interaktionstests durchgeführt. Analog zu dem für Metaanalysen vorgegebenen p-Wert von < 0,2 wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dann im Detail dargestellt, wenn sich ein solcher p-Wert von < 0,2 ergab. Da es sich nicht um eine Metaanalyse handelt, sind die Ergebnisse wie oben dargestellt kritisch zu interpretieren.

# 4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – Endpunkt "Blutglukosekontrolle – Hb $A_{1c}$ -Wert"

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der präspezifizierten Subgruppenanalysen gemäß Studienbericht für den Endpunkt "Blutglukosekontrolle –  $HbA_{1c}$ -Wert" Unterschiede vom Ausgangswert zum Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Wochen angegeben:s

Tabelle 4–53: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Blutglukosekontrolle –  $HbA_{1c}$ -Wert"

		Interaktion	on p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 26	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3			
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,980	p = 0,810
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0.864	p = 0,675
Ethnizität	(lateinamerikanischer Herkunft, nicht lateinamerikanischer Herkunft)	p = 0.371	p = 0,252
Abstammung	(indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas, asiatisch, afroamerikanisch, Verschiedene, kaukasisch, Ureinwohner Hawaiis/Pazifik)	p = 0.873	p = 0.718
Ländereffekte	(Argentinien, Brasilien, Kanada, Kroatien, Tschechien, Finnland, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Deutschland, Indien, Südkorea, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Slowakei, Südafrika, Spanien, Vereinigte Staaten von Amerika)	p = 0,999	p = 0,965
Erkrankungsdauer	$(< 2.5 \text{ Jahre}, \ge 2.5 \text{ Jahre})$	p = 0,721	p = 0,797
BMI Ausgangswert	$(< 32,6 \text{ kg/m}^2, \ge 32,6 \text{ kg/m}^2)$	p = 0,563	p = 0,451
Vorherige Behandlung	(Ja, Nein)	p = 0,797	p = 0,728
		p = 0.548	p = 0.352

Ein p-Wert der Interaktion < 0,2 wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

# 4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – Endpunkt "Veränderungen des Körpergewichts und des *Body Mass Index* (BMI)"

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der präspezifizierten Subgruppenanalysen gemäß Studienbericht für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts und des BMI" Unterschiede vom Ausgangswert zum Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Woche angegeben:

Tabelle 4–54: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts"

		Interakti	on p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 26	Woche 52
Studie			
H9X-MC-GBDC, AWARD-3			
Alter	$(<65, \ge 65 \text{ Jahre})$	p = 0,638	p = 0,720
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0.860	p = 1,00
Ethnizität	(lateinamerikanischer Herkunft, nicht lateinamerikanischer Herkunft)	p = 0.367	p = 0,201
Abstammung	(indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas, asiatisch, afroamerikanisch, Verschiedene, kaukasisch, Ureinwohner Hawaiis/Pazifik)	p = 0,453	p = 0,872
Ländereffekte	(Argentinien, Brasilien, Kanada, Kroatien, Tschechien, Finnland, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Deutschland, Indien, Südkorea, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Slowakei, Südafrika, Spanien, Vereinigte Staaten von Amerika)	p = 0.519	p = 0,771
Erkrankungsdauer	$(< 2.5 \text{ Jahre}, \ge 2.5 \text{ Jahre})$	p = 0.821	p = 0,759
BMI Ausgangswert	$(< 32.6 \text{ kg/m}^2, \ge 32.6 \text{ kg/m}^2)$	p = 0,488	p = 0,490
Vorherige Behandlung	(Ja, Nein)	p = 0.974	p = 0,907
°: p < 0,2 BMI: <i>Body-Mass-Index</i> Quelle: Studienbericht AWARD	-3(4), Tabelle GBDC.14.75./14.78./14.80./14.84./14.87./14.90./	/14.93./14.95.	

Ein p-Wert der Interaktion < 0,2 wurde für keine der untersuchten Subgruppen ermittelt.

Tabelle 4–55: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Veränderung des *Body Mass Index* (BMI)"

		Interaktio	on p-Wert
Merkmal	Subgruppen	Woche 26	Woche 52
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3			
Alter	(< 65, ≥ 65 Jahre)	p = 0,667	p = 0,774
Geschlecht	(weiblich, männlich)	p = 0.732	p = 0.931
Ethnizität	(lateinamerikanischer Herkunft, nicht lateinamerikanischer Herkunft)	p = 0,418	$p = 0.179^{\circ}$
Abstammung	(indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas, asiatisch, afroamerikanisch, Verschiedene, kaukasisch, Ureinwohner Hawaiis/Pazifik)	p = 0,579	p = 0,900
Ländereffekte	(Argentinien, Brasilien, Kanada, Kroatien, Tschechien, Finnland, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Deutschland, Indien, Südkorea, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Slowakei, Südafrika, Spanien, Vereinigte Staaten von Amerika)	p = 0,487	p = 0,721
Erkrankungsdauer	$(< 2.5 \text{ Jahre}, \ge 2.5 \text{ Jahre})$	p = 0.855	p = 0,728
Vorherige Behandlung	(Ja, Nein)	p = 0.988	p = 0.883
°: p < 0,2 BMI: Body-Mass-Index Quelle: Studienbericht AWARD-	.3(4), Tabelle GBDC.14.76./14.79./14.82./14.85./14.88./14.91./	14.96.	

Für die folgenden Subgruppen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt:

# • Ethnizität

Dabei erfolgt die Darstellung lediglich für die Zeitpunkte, zu welchen der p-Wert der Interaktion < 0.2 ist.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für "Veränderung des *Body Mass Index* (BMI)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Subpopulationen Ethnizität: lateinamerikanischer Herkunft/nicht lateinamerikanischer Herkunft

	N	Endwert MW kg/m <sup>2</sup> (SD)	Veränderung, MW kg/m²(SE)	N	BMI-Wert MW kg/m²(SD)	Veränderung, MW kg/m² (SE)	MWD kg/m² [95 %-KI]; p-Wert
Studie	Zu bewert	endes Arzneimittel		Studienv	ergleichstherapie		
H9X-MC-GBDC AWARD-3	Dulaglutid	(0,75/1,5 mg)°, N = 270/269		Metform	in°, N = 268		
		lateinamerikanische Herk	unft		lateinamerikanis	che Herkunft	
Ausgangswert	87/90	33,84 (5,90)/33,21 (5,45)		95	32,26 (4,52)		
52 Wochen	87/88	33,65 (6,29)/32,50 (5,51)	-0,38 (0,22)/-0,98 (0,22)	95	31,69 (4,56)	-0,80 (0,21)	0,42 [0,07; 0,77]; 0,051/ -0,18 [-0,53; 0,17]; 0,404
		nicht lateinamerikanische	Herkunft		nicht lateinameri	kanische Herkunft	
Ausgangswert	183/179	32,73 (5,79)/3,88 (5,75)		173	33,48 (5,30)		
52 Wochen	182/179	32,41 (5,82)/33,33 (5,78)	-0,45 (0,13)/-0,62 (0,13)	172	32,75 (5,21)	-0,86 (0,13)	0,41 [0,16; 0,66]; 0,007/ 0,24 [-0,01; 0,50]; 0,114

LOCF-Analysen

BMI: Body Mass Index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC.14.85.; post-hoc Analysen AWARD-3(5), Tabelle DE.2.6.1

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 185 von 295

#### Veränderung des *Body Mass Index* (BMI) – Subgruppen (Effektmodifikation):

Für den Endpunkt "Veränderung des BMI" ergaben sich keine p-Werte < 0,2 bezüglich Alter (26 Wochen, p=0,667/52 Wochen, p=0,774), Geschlecht (26 Wochen, p=0,732/52 Wochen, p=0,931), Abstammung (26 Wochen, p=0,579/52 Wochen, p=0,900), Ländereffekte (26 Wochen, p=0,487/52 Wochen, p=0,721), Erkrankungsdauer in Bezug auf die mediane Dauer (26 Wochen, p=0,855/52 Wochen, p=0,728) oder der vorherigen Behandlung (26 Wochen, p=0,988/52 Wochen, p=0,883). Im Gegensatz dazu ergab sich zum Zeitpunkt 52 Wochen ein p-Wert von <0,2 in Bezug auf die Ethnizität.

#### Ethnizität

Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte sich unter einer Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin eine um 0,41 kg/m² geringere Reduktion des BMI. In beiden untersuchten ethnischen Subgruppen "nicht lateinamerikanische Herkunft/ lateinamerikanische Herkunft" war die Reduktion des BMI in Dulaglutid 0,75 mg Gruppe im Vergleich zu Metformin geringer (52 Wochen: Dulaglutid 0,75/1,5 mg: -0,38 (0,22)/-0,98 (0,22), Metformin: -0,80 (0,21). *Lateinamerikanische Herkunft*: MWD kg/m² [95 %-KI]; p-Wert: 0,42 [0,07; 0,77]; 0,051/-0,18 [-0,53; 0,17]; 0,404. *Nicht lateinamerikanische Herkunft*: MWD kg/m² [95 %-KI]; p-Wert: 0,41 [0,16; 0,66]; 0,007/0,24 [-0,01; 0,50]; 0,114). In Bezug auf die Veränderung des BMI war der Unterschied zwischen Dulaglutid 0,75 mg und Metformin in den untersuchten ethnischen Gruppen gleichgerichtet.

#### 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.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid im Vergleich zu Metformin wurde die RCT AWARD-3 (H9X-MC-GBDC) herangezogen. Folgende Endpunkte wurden dargestellt:

## Morbidität

- Blutglukosekontrolle HbA<sub>1c</sub>-Wert
  - o Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zum Ausgangswert
  - o Anteil der Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert < 7 %, Anteil der Patienten mit einem  $HbA_{1c}$ -Wert  $\leq 6.5$
  - o Anzahl der Studienabbrecher aufgrund unzureichender glykämischerKontrolle
- Veränderung des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI)
- kardiovaskuläre Morbidität
- zerebrovaskuläre Morbidität
- vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität

# Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- APPADL/IW-SP
- DTSQ<sub>s</sub>/DSC-r

# Sicherheit/Nebenwirkungen

- Hypoglykämien, dargestellt als Anteil der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie
- Todesfälle
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit  $\geq 1$  SUE

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit  $\geq 1$  UE
- UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten
- Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod
- Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
- Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse
- Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse

## **Morbidität**

# $Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}$ -Wert

Das Ausmaß der Blutglukosekontrolle wurde durch den HbA<sub>1c</sub>-Wert und dessen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert operationalisiert.

Eine normnahe, dabei aber den individuellen Patientenzielen angepasste Einstellung der Blutglukosewerte ist eines der zentralen Ziele der Diabetestherapie. In der NVL wird als Behandlungsziel ein HbA<sub>1c</sub>-Wert zwischen 6,5 und 7,5 % genannt (2), Werte im Bereich von 6,5 % sollten nur dann angestrebt werden, wenn sie ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme erreichbar sind. Da aufgrund des Wirkmechanismus unter Dulaglutid nur wenige Hypoglykämien und ein eher gewichtsreduzierender Effekt erwartet wird, wurde der Anteil der Patienten ausgewertet, die unter dieser Monotherapie einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7 % bzw. einen Wert von 6,5 % oder darunter erreichten. Diese Therapieziele nehmen auch in internationalen klinischen Leitlinien zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus eine entsprechend zentrale Stellung ein (78).

# Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zum Ausgangswert:

Als primärer Studienendpunkt wurde die Veränderung des  $HbA_{1c}$ -Werts gegenüber dem Ausgangswert bis zum Zeitpunkt 26 Wochen erhoben. Diese Veränderung des  $HbA_{1c}$ -Wertes war unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg im Vergleich zu Metformin statistisch signifikant stärker (Dulaglutid 0,75/1,5 mg und Metformin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,15 [-0,29; -0,01]; 0,020/-0,22 [-0,36; -0,08]; 0,001).

Im Rahmen der sekundären Endpunkte wurde zum Zeitpunkt 52 Wochen eine vergleichbare Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zum Ausgangswert zwischen Dulaglutid 0,75 mg und Metformin ermittelt, während Dulaglutid 1,5 mg gegenüber Metformin signifikant überlegen war (Dulaglutid 0,75/1,5 mg und Metformin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: -0,04 [-0,20; 0,12]; 0,299/-0,19 [-0,35; -0,02]; 0,012). Die Robustheit der Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes wurde mittels eines *Repeated-Measurements*-Modells (MMRM) bestätigt. Darüber hinaus wurden diese Ergebnisse zusätzlich durch eine Reduktion der Nüchternserumglukose (FSG) und der 8-Punkt *Self-Monitoring of Blood Glucose* (SMBG) unter Dulaglutid im Studienverlauf unterstützt (nicht dargestellt).

# Anteil Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert von < 7 % und $\le 6.5 \%$ :

Ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg im Vergleich zu Metformin erreichte einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unterhalb von 7 % (Dulaglutid 0,75/1,5 mg und Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,45 [1,027; 2,054]/0,035; 1,38 [0,980; 1,956]; 0,065). Unter Dulaglutid 1,5 mg erreichten auch zum Zeitpunkt 52 Wochen signifikant mehr Patienten eine HbA<sub>1c</sub>-Wert < 7 % (Dulaglutid 0,75/1,5 mg und Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,22 [0,865; 1,712]/0,259; 1,61 [1,138; 2,265]; 0,007). Bezüglich des Erreichen eines HbA<sub>1c</sub>-Wert  $\leq$  6,5 % waren die Daten konsistent, so dass Dulaglutid 0,75 mg zum Zeitpunkt 26 Wochen und Dulaglutid 1,5 mg zum Zeitpunkt 26 und 52 Wochen gegenüber Metformin signifikant überlegen war Dulaglutid 0,75/1,5 mg und Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,57 [1,095; 2,250]/0,014/2,01 [1,405; 2,871]; < 0,001; 52 Wochen: 1,35 [0,932; 1,946]; 0,112/1,85 [1,292; 2,663]; < 0,001).

## Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle:

Insgesamt brachen 13 Patienten die Teilnahme an der Studie infolge einer unzureichenden glykämischen Kontrolle die vorzeitig ab, wobei zwischen den Behandlungsarmen keine Unterschiede auftraten (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,66 [0,135; 2,807] 0,544/0,49 [0,079; 2,338] 0,339).

# $\underline{Blutglukosekontrolle-HbA_{1c}\text{-}Wert-Subgruppen:}$

Hinsichtlich des Endpunktes "Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts zum Ausgangswert" wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen keine p-Werte < 0,2 ermittelt.

#### Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI

# Veränderungen des Körpergewichtes gegenüber dem Ausgangswert:

Unter der Behandlung mit Dulaglutid 0,75/1,5 mg wurde ebenso wie unter Metformin insgesamt eine Reduktion des Körpergewichtes gegenüber dem Ausgangswert ermittelt. Hierbei war die Gewichtsreduktion jedoch unter Dulaglutid 0,75 mg zum Zeitpunkt 26 und 52 Wochen signifikant geringer gegenüber Metformin. Für Dulaglutid 1,5 mg war die erreichte Gewichtsreduktion dagegen der unter vergleichbar (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: MWD kg [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,86 [0,30; 1,43]; 0,003/-0,07 [-0,63; 0,49]; 0,811; 52 Wochen: 1,11 [0,44; 1,77]; 0,001/0,27 [-0,41; 0,93]; 0,440). Die Robustheit der Unterschiede wurde auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells bestätigt.

#### Veränderungen des BMI gegenüber dem Ausgangswert:

Konsistent mit der Veränderung des Körpergewichts war Dulaglutid 0,75 mg Metformin zum Zeitpunkt 26 und 52 Wochen signifikant unterlegen, während Dulaglutid 1,5 mg und Metformin den BMI vergleichbar positiv beeinflusst haben (Dulaglutid 0,75/1,5 mg vs. Metformin: MWD kg/m² [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,31 [0,11; 0,51]; 0,003/-0,04 [-0,24; 0,17]; 0,750; 52 Wochen: 0,41 [0,17;0,65]; 0,001/0,1 [-0,14; 0,35]; 0,412).

#### Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI – Subgruppen:

Veränderungen des Körpergewichtes:

Hinsichtlich des Körpergewichts ergaben sich in den Subgruppen Analysen keine p-Werte von < 0,2.

## Veränderungen des BMI:

Hinsichtlich der Veränderung des BMI ergab sich ein p-Wert < 0.2 für die Subgruppen Ethnizität (52 Wochen: p = 0.179) (Dulaglutid 0.75/1.5 mg vs. Metformin: MWD kg/m² [95 %-KI]; p-Wert: lateinamerikanische Herkunft: 0.42 [0.07; 0.77]; 0.051/-0.18 [-0.53; 0.17]; 0.404; nicht lateinamerikanische Herkunft: 0.41 [0.16; 0.66]; 0.007/0.24 [-0.01; 0.50]; 0.114). Hierbei wurden jedoch keine qualitativen Unterschiede zwischen den untersuchten Subgruppen festgestellt.

#### Kardiovaskuläre Morbidität:

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen war unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg bei 2 (0,74 %)/1 (0,37 %) Patienten und unter Metformin bei 1 (0,37 %) Patienten mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis aufgetreten, war also in allen Gruppen vergleichbar häufig; keines der kardiovaskulären Ereignisse verlief tödlich (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,99 [0,103; 117,987]; 1,000/1,00 [0,013; 78,493]; 1,000).

Die Daten ergeben für Dulaglutid 0,75/1,5 mg keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

#### Zerebrovaskuläre Morbidität:

Zerebrovaskuläre Ereignisse traten in den drei Behandlungsarmen nur selten auf. Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen berichteten 2 (0,74 %) Patienten unter Dulaglutid 0,75 mg, kein Patient der Gruppe Dulaglutid 1,5 mg sowie 2 (0,75 %) Patienten unter Metformin von einem zerebrovaskulären Ereignis (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,99 [0,071; 13,786]; 1,000/0,20 [0,000; 3,456]; 0,249). In dem Zeitraum von 52 Wochen trat in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75/1,5 mg bei 5 (1,8 %)/2 (0,74 %) Patienten und 2 (0,75 %) Metforminpatienten mindestens ein zerebrovaskuläres Ereignis auf (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,51 [0,406; 26,529]; 0,450/1,00 [0,072; 13,837]; 1,000).

Die Daten ergeben für Dulaglutid 0,75/1,5 mg keinen Hinweis auf ein erhöhtes zerebrovaskuläres Risiko.

#### Vaskuläre Morbidität:

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen wurden bei 5 (1,85 %) und 8 (2,97 %) Patienten unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg und 4 (1,49 %) Patienten der Metformingruppe ein Ereignis im Rahmen der vaskulären Morbidität ermittelt (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,25 [0,265; 6,345]; 1,000/2,02 [0,533; 9,282]; 0,382). Darüber hinaus traten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 8 (2,96 %)/15 (5,58 %) Patienten der Dulaglutid-Behandlungsgruppe 0,75 mg und 1,5 mg sowie bei 13 (4,85 %) Patienten unter Metformin vaskuläre Ereignisse auf (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,60 [0,212; 1,591]; 0,275/1,16 [0,503; 2,703]; 0,847).

Die Daten ergeben für Dulaglutid keinen Hinweis auf ein erhöhtes vaskuläres Risiko.

#### Gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

#### **APPADL:**

Die körperliche Fähigkeit im Hinblick auf physische Aktivität im Alltag wurde mittels des Fragebogens APPADL erfasst. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei guter und ein niedriger bei sehr eingeschränkter Fähigkeit Aktivitäten des täglichen Lebens zu bewältigen vor.

In Bezug auf die Veränderung des APPADL-Gesamtwertes wurden keine Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen ermittelt (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,02 [-0,08, 0,13]; 0,665/0,01 [-0,10, 0,12]; 0,864, 52 Wochen: -0,05 [-0,16, 0,06]; 0,388/0,01 [-0,10, 0,12]; 0,796).

Durch den APPADL Fragebogen wurde aufgezeigt, dass weder in den beiden Dulaglutidgruppen noch in der Metformingruppe die Fähigkeit der Patienten im Hinblick auf physische Aktivität im Alltag beeinträchtigt wurde.

#### **IW-SP:**

Der Fragebogen IW-SP erfasst, wie häufig das Gewicht die Selbstwahrnehmung beeinflusst, wobei ein hoher Gesamtwert eine positive Selbstwahrnehmung darstellt. Zum Zeitpunkt 26 und 52 Wochen wurden zwischen Dulaglutid und Metformin vergleichbare Veränderungen des IW-SP Gesamtwertes zum Ausgangswert festgestellt: (Dulaglutid 0,75/1,5 mg vs. Metformin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,05, [-0,20, 0,09]; 0,480/-0,02, [-0,17, 0,12]; 0,777, 52 Wochen: -0,04, [-0,19, 0,10]; 0,556/-0,10, [-0,25, 0,05]; 0,199).

Die Selbstwahrnehmung bezogen auf das Gewicht veränderte sich in allen drei Behandlungsgruppen über die Studiendauer nur sehr geringfügig.

#### DTSQ<sub>s</sub>:

Eine für die drei Behandlungsgruppen vergleichbare, signifikante Verbesserung der Zufriedenheit hinsichtlich der Diabetesbehandlung im Vergleich zum Ausgangswert wurde mittels des Fragebogen *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status* erfasst (Dulaglutid 0,75/1,5 mg vs. Metformin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -0,23 [-1,13; 0,67]; 0,612/-0,11 [-1,02; 0,79]; 0,807 52 Wochen: -0,64 [-1,66; 0,37]; 0,215/-0,12 [-1,14; 0,91]; 0,825).

Die Diabetes-bezogene Behandlungszufriedenheit zeigte sich in allen drei Gruppen zu beiden Zeitpunkten 26 und 52 Wochen signifikant verbessert im Vergleich zum Ausgangswert.

#### DSC-r:

Auch mittels des Fragebogens DSC-r wurde eine Verbesserung der Belastung durch diabetesbedingte Symptome in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen dargestellt, die ebenfalls gegenüber Metformin vergleichbar war (Dulaglutid 0,75/1,5 mg vs. Metformin: MWD % [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: -1,42 [-3,47; 0,63]; 0,173/-0,41 [-2,48; 1,65]; 0,69452 Wochen: -0,43 [-2,69; 1,83]; 0,709/-0,25 [-2,54; 2,03]; 0,828).

In allen drei Behandlungsarmen zeigte sich im Vergleich zum Ausgangswert aus Sicht der Patienten eine vergleichbare Verminderung der Belastung durch diabetesbedingte Symptome.

# **Sicherheit/Nebenwirkungen:**

# Hypoglykämien (Gesamt):

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie jeglicher Definition schließt gemäß Studienprotokoll und -bericht alle bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (einschließlich schwerer Hypoglykämien), asymptomatischen Hypoglykämien, unbestimmten Hypoglykämien, mit "vermutlich" eingestuften symptomatischen Hypoglykämien und relative Hypoglykämien ein.

#### Für einen Blutglukose *cut-off* Wert $\leq$ 70 mg/dL (3,9 mmol/L):

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen war bei 11,11 %/12,27 % (Dulaglutid 0,75/1,5 mg) und 12,69 % (Metformin) der Patienten mindestens eine Hypoglykämie aufgetreten, wobei der Anteil der Patienten in allen drei Behandlungsgruppen vergleichbar war (Dulaglutid 0,75/1,5 mg vs. Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,86 [0,510; 1,451]; 0,572/0,96 [0,577; 1,606]; 0,883).

# Für einen Blutglukose *cut-off* Wert < 54 mg/dL (3,0 mmol/L):

Anhand des *cut-off* Wertes < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) wurde bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 6 (2,22%)/ 6 (2,23 %) Patienten unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg sowie bei einer vergleichbaren Anzahl von 6 (2,24 %) Patienten unter Metformin mindestens eine Hypoglykämie berichtet (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,99 [0,262; 3,764]; 1,000/1,00 [0,263; 3,779]; 1,000).

# Bestätigte symptomatische Hypoglykämien:

Unter dem Terminus "bestätigte symptomatische Hypoglykämie" wurden Ereignisse mit Symptomen einer Hypoglykämie und einem Blutglukosewert unterhalb des jeweiligen  $\it cut-off$  Werts (Blutglukosewert  $\leq 70~\rm mg/dL$  (3,9 mmol/L) oder  $< 54~\rm mg/dL$  (3,0 mmol/L)) berücksichtigt.

#### Für einen Blutglukose *cut-off* Wert $\leq$ 70 mg/dL (3,9 mmol/L):

In den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und Metformin war innerhalb von 52 Wochen bei 5,63 %/6,32 % und 4,85 % der Patienten mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie aufgetreten, wobei kein Unterschied zwischen Dulaglutid und Metformin ermittelt wurde (Dulaglutid 0,75/1,5 mg vs. Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,24 [0,544; 2,854]; 0,703/1,32 [0,591; 3,028]; 0,574).

# Für einen Blutglukose *cut-off* Wert < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)

Ebenfalls ohne signifikante Gruppenunterschiede war bei 2 (0,74 %) /1 (0,37 %) und 3 (1,12 %) Patienten (Dulaglutid 0,75/1,5 mg, Metformin) innerhalb von 52 Wochen mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie aufgetreten (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,66 [0,055; 5,807]; 0,685/0,33 [0,006; 4,142]; 0,373).

#### Asymptomatische Hypoglykämien:

Unter dem Terminus "asymptomatische Hypoglykämie" wurden Ereignisse ohne typische Symptome einer Hypoglykämie, aber mit Blutglukosewerten  $\leq$  70 mg/dL (3,9 mmol/L) oder < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) berücksichtigt.

## Für einen Blutglukose *cut-off* Wert $\leq$ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen wurden unter Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg bei 7,78 %/7,81 % der Patienten und unter Metformin bei 7,84 % der Patienten mindestens eine asymptomatische Hypoglykämie berichtet. Der Anteil dieser Patienten war in allen Behandlungsgruppen ähnlich (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,99 [0,528; 1,862]; 0,980/1,00 [0,530; 1,870]; 0,990).

# Für einen Blutglukose *cut-off* Wert < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)

Bezogen auf den *cut-off* Wert < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) war in den Behandlungsgruppen Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg bei 2 (0,74 %)/ keinem (0 %) Patienten und in der Metformingruppe bei 1 (0,37 %) der Patienten ähnlich häufig mindestens eine "asymptomatischen Hypoglykämie" aufgetreten. (OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,99 [0,103; 117,987]; 1,000/0,33 [0,000; 18,929]; 0,499).

#### Nächtliche Hypoglykämien:

#### <u>Für einen Blutglukose *cut-off* Wert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L):</u>

Mindestens eine nächtliche Hypoglykämie ( $\leq$  70 mg/dL (3,9 mmol/L)) wurde in den drei Behandlungsgruppen von insgesamt wenigen Patienten berichtet (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,35 [0,529; 14,218]; 0,339/2,36 [0,531; 14,273]; 0,339).

## Für einen Blutglukose *cut-off* Wert < 54 mg/dL (3,0 mmol/L):

Bezogen auf den Blutglukose *cut-off* Wert < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) wurden nächtliche Hypoglykämien nur von sehr wenigen Patienten ermittelt. Mindestens eine nächtliche Hypoglykämie war bei einer ähnlichen Anzahl Patienten der drei Behandlungsgruppen aufgetreten (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,99 [0,052; Inf]; 1,000/3,00 [0,052; Inf]; 1,000).

# Nicht-nächtliche Hypoglykämien:

Unter dem Terminus "nicht-nächtliche Hypoglykämie" wurde jegliches Hypoglykämieereignis, das außerhalb der Schlafenszeit stattfand, berücksichtigt.

# <u>Für einen Blutglukose *cut-off* Wert ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L):</u>

Die Zahl der Patienten, bei denen mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie aufgetreten war, war in allen Behandlungsgruppenstatistisch vergleichbar (Dulaglutid 0,75/1,5 mg vs. Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,89 [0,520; 1,513]; 0,661/0,82 [0,478; 1,416]; 0,481).

# <u>Für einen Blutglukose *cut-off* Wert < 54 mg/dL (3,0 mmol/L):</u>

Mindestens eine nicht-nächtliche Hypoglykämie mit einem Blutglukosewert < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) war bei Patienten in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen 0,75/1,5 mg und der Metformin-Gruppe vergleichbar häufig aufgetreten (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,79 [0,155; 3,721]; 0,751/0,79 [0,156; 3,735]; 0,752).

# Schwere Hypoglykämien:

Eine schwere Hypoglykämie war definiert als eine Episode, in der der Patient Fremdhilfe (im Sinne einer aktiven Gabe von Kohlenhydraten, Glukagon oder Wiederbelebungsmaßnahmen) benötigte. Solche Episoden konnten mit neuroglykopenischen Zuständen bis hin zu Krampfanfällen oder Koma verbunden sein. Auch ohne Plasmaglukosemessung wurde eine neurologische Regeneration, die der Normalisierung des Plasmaglukosespiegels zugeordnet werden konnte, als ausreichend sicherer Nachweis bewertet, dass die Episode durch niedrige Blutglukosewerte verursacht worden war.

Schwere Hypoglykämien traten zu keinem Zeitpunkt auf.

#### Todesfälle:

Im Studienverlauf kam es zu keinen Todesfällen.

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden in den Behandlungsgruppen bis zum Zeitpunkt 52 Wochen vergleichbar selten berichtet (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,26 [0,638; 2,488]; 0,505/0,86 [0,413; 1,809]; 0,699).

#### **Unerwünschte Ereignisse:**

Zwischen den Behandlungsgruppen wurden bis zu den Zeitpunkten 26 Wochen und 52 Wochen bezüglich der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen keine signifikanten Unterschiede festgestellt (Dulaglutid 0,75/1,5 mg vs. Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,97 [0,689; 1,361]; 0,854/1,19 [0,845; 1,680]; 0,317; 52 Wochen: 1,10 [0,771; 1,562]; 0,607/1,15 [0,804; 1,635]; 0,450).

#### Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen war bei mehr als 5 % der Patienten mindestens ein Ereignis des PT *Nasopharyngitis*, *Kopfschmerz*, *Infektionen der oberen Atemwege* und *Obstipation* aufgetreten. Hierbei waren unerwünschte Ereignisse in den Dulaglutid-Behandlungsgruppen in Bezug auf den PT *Nasopharyngitis* signifikant seltener und auf den PT *Obstipation* signifikant häufiger als in der Metformin Behandlungsgruppe, während die übrigen betrachteten PT vergleichbar häufig aufgetreten waren (Dulaglutid 0,75/1,5 mg vs. Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: PT *Nasopharyngitis*: 0,26 [0,101; 0,605]; <0,001/0,47 [0,242; 0,915]; 0,024; PT *Kopfschmerz*: 0,68 [0,335; 1,372]; 0,278/0,48 [0,196; 1,098]; 0,063; PT *Infektionen der oberen Atemwege*: 1,91 [0,745; 5,296]; 0,200/2,06 [0,812; 5,643]; 0,142; PT *Obstipation*: 4,47 [1,205; 24,669]; 0,019/6,33 [1,812; 33,881]; 0,001).

#### Studienabbrüche wegen UE/Tod:

Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses oder Tod (Todesfälle waren in der Studie nicht aufgetreten)waren in den drei Behandlungsgruppen vergleichbar selten aufgetreten (Dulaglutid 0,75/1,5 mg vs. Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,65 [0,227; 1,768]; 0,373/1,17 [0,492; 2,830]; 0,841).

### **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:**

Neben den unerwünschten Ereignissen allgemein wurden auch solche unerwünschten Ereignisse analysiert, die aufgrund des Wirkmechanismus der Substanzklasse und damit für Dulaglutid von besonderem Interesse waren. Dazu zählten Ereignisse, die den Gastrointestinaltrakt sowie das Pankreas oder die Schilddrüse betrafen.

#### Den Gastrointestinaltrakt betreffende unerwünschte Ereignisse:

Im Rahmen der Erhebung der "Gastrointestinaltrakt betreffenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse" wurden die PT Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Appetitlosigkeit analysiert.

Bis zum Zeitpunkt 26 Wochen waren unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg und Metformin bei 10,74/18,96/14,55 % der Patienten sowie bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 11,48/19,70 % und 16,04 % der Patienten vergleichbar häufig mindestens eine Episode des PT Übelkeit aufgetreten (Dulaglutid 0,75/1,5 mg vs. Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,71 [0,423; 1,181]; 0,183/1,37 [0,870; 2,168]; 0,172; 52 Wochen: 0,68 [0,413; 1,115]; 0,124/1,28 [0,824; 2,000]; 0,269). Ebenfalls vergleichbar häufig wurde mindestens eine Episode des PT Appetitlosigkeit unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 4,07/6,69/4,48 % der Patienten und bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 4,44/6,69/4,48 % der Patienten berichtet (Dulaglutid 0,75/1,5 mg vs. Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,91 [0,355; 2,289]; 0,835/1,53 [0,680; 3,557]; 0,348; 52 Wochen: 0,99 [0,399; 2,465]; 1,000/1,53 [0,680; 3,557]; 0,348).

Erbrechen war bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 5,98/8,55/4,1 % der Patienten (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin) und in dem Zeitraum bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 7,41/9,67/4,85 % Patienten berichtet worden. Dabei hatten Patienten in der Dulaglutid 1,5 mg Behandlungsgruppe signifikant häufiger mindestens ein Ereignis des PT Erbrechen berichtet (Dulaglutid 0,75/1,5 mg vs. Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 1,47 [0,627; 3,578]; 0,430/2,18 [0,996; 5,067]; 0,050; 52 Wochen: 1,57 [0,724; 3,510]; 0,281/2,10 [1,012; 4,551]; 0,045).

Darüber hinaus wurden bezüglich des PT *Diarrhoe* bis zum Zeitpunkt 26 Wochen bei 5,19/10,04 % der Patienten unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg im Vergleich zu 13,8 % der Patienten in der Metformingruppe sowie bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei 7,78/11,15 % der Patienten der Dulaglutid-Behandlungsgruppen im Vergleich zu 13,81 % der Patienten unter Metformin für die Dulaglutid 0,75 mg-Behandlungsgruppe signifikant seltener mindestens ein solches Ereignis berichtet (Dulaglutid 0,75/1,5 mg/Metformin: OR [95 %-KI]; p-Wert: 26 Wochen: 0,34 [0,180; 0,648]; <0,001/0,70 [0,411; 1,181]; 0,178; 52 Wochen: 0,53 [0,299; 0,926]; 0,024/0,78 [0,469; 1,311]; 0,352).

## Pankreas betreffende unerwünschte Ereignisse:

Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf, welche das Pankreas betrafen.

#### Schilddrüse betreffende unerwünschte Ereignisse:

Bis zum Zeitpunkt 52 Wochen wurden bei 2 Patienten (0,74 %) benigne Neoplasien der Schilddrüse berichtet, beide Fälle waren unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg beobachtet worden.

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

#### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

# 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

# 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebens- qualität&gt;</gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
<studie 1=""></studie>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

## 4.3.2.1.3.1 < Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<vergleichs- therapie 1&gt;</vergleichs- 	<vergleichs- therapie 2&gt;</vergleichs- 	<vergleichs- therapie 3&gt;</vergleichs- 
1	<studie 1=""></studie>	•		•	•
2	<studie 2=""></studie>	•		•	
	<studie 3=""></studie>	•		•	
1	<studie 4=""></studie>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

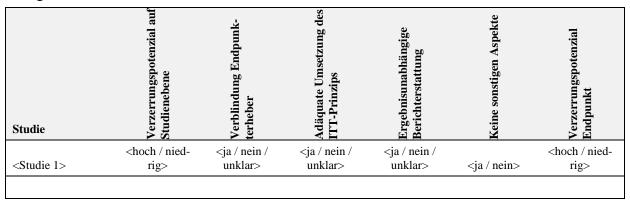
Studie	Operationalisierung
<studie 1=""></studie>	

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.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche



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 4-61: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<studie 1=""></studie>	

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

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

Nicht zutreffend.

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

## 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

# 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern

- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

# 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

	ät der	it der Grup- ıate Berück- prognostisch toren	Verbli	ndung	ige Be-	spekte	
Studie	Zeitliche Parallelität Gruppen	Vergleichbarkeit der pen bzw. adäquate B sichtigung von progn relevanten Faktoren	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige richterstattung	Keine sonstigen As	
<studie 1=""></studie>	<ja <br="" nein="">unklar&gt;</ja>	<ja <br="" nein="">unklar&gt;</ja>	<ja <br="" nein="">unklar&gt;</ja>	<ja <br="" nein="">unklar&gt;</ja>	<ja <br="" nein="">unklar&gt;</ja>	<ja nein=""></ja>	

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.

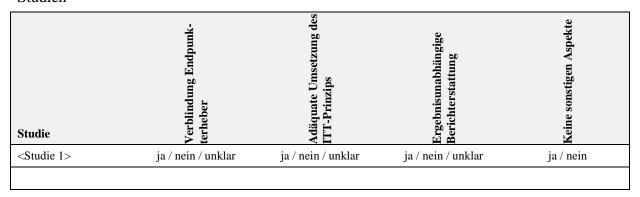
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<studie 1=""></studie>	

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 4-64: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien



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 4.3.1.3.1.3.1.

Nicht zutreffend.

## 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

## 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

# 4.3.2.3.3.1 < Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<studie 1=""></studie>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 0) 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 die Evaluation einer Monotherapie im Anwendungsgebiet Typ 2 Diabetes mellitus wurde für frühere Nutzenbewertungen vom G-BA die Therapie mit Sulfonylharnstoffen als ZVT bestimmt (9-14).

Um Alternativen für eine medikamentöse Intervention zu evaluieren, die kontraindiziert ist oder nicht toleriert wird, müssen zunächst Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen direkt miteinander verglichen werden. Daher lässt sich nur im direkten Vergleich von Dulaglutid gegenüber Metformin prüfen, ob die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Dulaglutid gegenüber Metformin mindestens vergleichbar günstig sind. Ein solcher Vergleich im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie ist nur in einer Population möglich, für die beide Interventionen prinzipiell infrage kommen, da ansonsten eine Randomisierung und ein direkter Vergleich nicht möglich wären.

Dabei sollte der Wirkmechanismus der möglichen Alternativtherapie ein mindestens vergleichbares oder besseres Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil einschließlich des Hypoglykämierisikos bedingen. Die NVL beschreibt für die Therapie des T2DM die Notwendigkeit, dass eine HbA<sub>1c</sub>-Einstellung nahe 6,5 % nur dann angestrebt werden soll, wenn Hypoglykämien weitestgehend vermieden werden können und der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht. Da diese Voraussetzungen für eine glykämische Einstellung nahe dem Zielwert 6,5 % aufgrund des Wirkmechanismus gerade von Dulaglutid als GLP-1 Rezeptoragonist im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen prinzipiell erfüllt werden, wurde der Vergleich von Dulaglutid mit Metformin herangezogen, um Dulaglutid als mögliche Alternativtherapie für Patienten zu beurteilen, für die Metformin kontraindiziert ist oder die diese Therapie nicht tolerieren.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Dulaglutid als Monotherapie wird durch die detaillierte Darstellung der direkt vergleichenden Studie AWARD-3 (H9X-MC-GBDC) gegenüber Metformin (Abschnitt 4.3.1.) evidenzbasiert dargelegt.

Die zur Bewertung herangezogene klinische Studie wurde anhand des *Consort*-Statements und der *Cochrane*-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Anhang 4-E und Anhang 4-F) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft. Für die Bewertung wurden die dazugehörigen Studiendokumente (Studienprotokoll und -bericht) herangezogen und für den Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens die relevanten Ergebnisse im Dossier dargestellt.

Die Aussagekraft der Nachweise wurde auf Endpunktebene mit *Beleg, Hinweis* oder *Anhalts- punkt* bewertet (Abschnitt 4.2.4).

# Studienqualität:

Die Methodik der Studie entspricht dem internationalen Standard der *Good Clinical Practice*. Es handelt sich somit um eine hochwertige Studie, die zudem von ausreichender Größe und daher grundsätzlich geeignet ist, Belege für einen Zusatznutzen zu liefern. Mit Blick auf die Patientencharakteristika entspricht die Zusammensetzung der Studienpopulation der Patientenpopulation unter Alltagsbedingungen. Die Stufe, welche der Bewertung zugrunde liegt, ist Evidenzstufe Ib.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie H9X-MC-GBDC, A-WARD-3 als niedrig bewertet.

### Validität der Endpunkte:

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden die Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit/Nebenwirkungen berücksichtigt.

Für die Operationalisierung der Nutzendimensionen wurden nur patientenrelevante Endpunkte verwendet. Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert (Abschnitt 4.2.5.2).

# **Evidenzstufe:**

Die der Bewertung zu Grunde liegende Studie ist eine randomisierte, doppelt verblindete, aktiv kontrollierte double-dummy klinische Studie der Evidenzstufe Ib.

Die dieser Nutzenbewertung zu Grunde liegende Evidenz ist somit geeignet, Hinweise aufzuzeigen.

Tabelle 4-66: Einstufung der Beleglage

Endpunkt	Ergebnissicherheit (Dulaglutid vs. Metformin)	Einstufung
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	Beleg	lage
Mortalität <sup>*</sup>		
-	-	-
Morbidität		
Blutglukosekontrolle – HbA <sub>1c</sub> -Wert		
Veränderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes im Vergleich zum Ausgangswert		
Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle##	hoch/hoch	Hinweis
Anteil der Patienten mit $HbA_{1c}\!<\!7$ %, Anteil der Patienten mit $HbA_{1c}$ $\leq\!6.5$ %		
Veränderungen des Körpergewichtes und des Body Mass Index (BMI)	hoch/hoch	Hinweis
kardiovaskuläre Morbidität**		
nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina oder Herzinsuffizienz, Koronare Revaskularisierungsinterventionen (wie: koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinterventionen) und kardiovaskuläre Todesfälle wurden von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise evaluiert und ggfs. bestätigt.	hoch/hoch	Hinweis
zerebrovaskuläre Morbidität***		
zerebrovaskuläre Ereignisse, wie das Auftreten eines Schlaganfalls oder transiente ischämische Ereignisse, wurden von einem unabhängigen verblindeten externen Sachverständigenkomitee evaluiert und ggfs. bestätigt. Weitere zerebrovaskuläre Ereignisse wurden entsprechend der T2DM relevanten MedDRA Terms aus den verschiedenen SOC dargestellt.	hoch/hoch	Hinweis
vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität $^{\#}$	hoch/hoch	Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (APPADL)/ Impact of Weight on Self-Perception (IW-SP)	hoch/hoch	Anhaltspunkt
Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status (DTSQ <sub>s</sub> ) und Diabetes Symptoms Checklist-revised (DSC-r)	hoch/hoch	Anhaltspunkt

Endpunkt	Ergebnissicherheit (Dulaglutid vs. Metformin)	Einstufung
Studie	Beleglage	
H9X-MC-GBDC, AWARD-3 Sicherheit/Nebenwirkungen		
Ü		
Hypoglykämien  (Gesamtrate der Hypoglykämien, bestätigte symptomatische, asymptomatische, nächtliche, nicht-nächtliche und schwere Hypoglykämien, jeweils dargestellt als Anteil Patienten mit ≥ 1 entsprechenden hypoglykämischen Episode)	hoch/hoch	Hinweis
Todesfälle	hoch/hoch	Hinweis
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE	hoch/hoch	Hinweis
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 UE	hoch/hoch	Hinweis
UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten	hoch/hoch	Hinweis
Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod	hoch/hoch	Hinweis
Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	hoch/hoch	Hinweis
Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	hoch/hoch	Hinweis
Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	hoch/hoch	Hinweis

<sup>\*</sup> Erhebung im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

## Beendigung der Studienteilnahme oder Studienmedikation aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, definiert als Hyperglykämie, inadäquater therapeutischer Antwort, inadäquater glykämischer Kontrolle, erhöhtem  $HbA_{1c}$  oder erhöhten Blutglukosespiegel.

APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; BMI: Body Mass Index; DSC-r: Diabetes Symptoms Checklist–revised; DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; HbA<sub>1c</sub>-Wert: glykiertes Hämoglobin; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

<sup>\*\*</sup> Erhebung im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen, Patienten mit tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen).

<sup>\*\*\*</sup> Erhebung im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse nach SOC Erkrankungen des Nervensystems

<sup>#</sup> Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse. Berichtete Ereignisse wurden entsprechend der standardisiert nach MedDRA Version 15.0 kodierten und T2DM SMQ bezogenen *Preferred Terms* für vaskuläre nicht-kardiale, nicht-zerebrale Morbidität, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen können, berücksichtigt. Entsprechende Ereignisse wurden dabei unter den *SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Infektionen, operative Eingriffe, Erkrankungen des Auges, Erkrankungen der Niere* und *Untersuchungen* gelistet.

# 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.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgte in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Morbidität, Lebensqualität* und *Sicherheit/Nebenwirkungen*, die in der dem Dossier zugrunde liegenden Studie weiter operationalisiert wurden.

In der genannten Studie wurden keine Endpunkte erhoben, welche der *Mortalität* zugeordnet werden können. Die Anzahl der Todesfälle wurde jedoch im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erhoben.

Die *Morbidität* wurde anhand der Endpunkte Blutglukosekontrolle - Hb $A_{1c}$ -Wert: Veränderung des Hb $A_{1c}$ -Wertes zum Ausgangswert und Anteil der Patienten mit einem Hb $A_{1c}$ -Wert < 7 % bzw.  $\leq$  6,5 % sowie Veränderungen des Körpergewichtes und des *Body Mass Index* (BMI), kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre sowie nichtkardiale, nichtzerebrale vaskuläre Morbidität operationalisiert.

Die Lebensqualität wurde anhand des APPADL, IW-SP, DTSQs und DSC-r operationalisiert.

Die Operationalisierung der Nutzendimension *Sicherheit/Nebenwirkungen* erfolgte anhand der Endpunkte Hypoglykämien, Todesfälle, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) (Patienten mit  $\geq 1$  SUE), Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) (Patienten mit  $\geq 1$  UE), UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, Anzahl der Studienabbrüche wegen UE oder Tod und UE von besonderem Interesse (den Gastrointestinaltrakt, das Pankreas und die Schilddrüse betreffende Ereignisse).

Eine Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.1.3 *Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien*. Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse und ihre Zuordnung zum medizinischen Zusatznutzen finden sich in Tabelle 4-80.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens anhand der Nutzendimensionen *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Sicherheit/Nebenwirkungen* basiert auf einer qualitativ hochwertigen Studie mit Evidenzstufe Ib und es wurden validierte Endpunkte herangezogen. Daher ist die vorhandene Evidenz methodisch geeignet, *Hinweise* auf einen Zusatznutzen zu generieren (Tabelle 4-66).

#### Mortalität:

Mortalität war in der Studie AWARD-3 weder primärer noch sekundärer Endpunkt und wurde nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Als Annäherung zur Beurteilung dieses patientenrelevanten Endpunktes wurde daher die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfasst und bewertet.

#### Morbidität:

#### Blutglukosekontrolle – HbA<sub>1c</sub>-Wert:

Der Grad der Blutglukosekontrolle wurde durch den  $HbA_{1c}$ -Wert und dessen absolute Änderung von Studienbeginn (Ausgangswert der  $HbA_{1c}$ -Wert Messung war Visite 2) zum Zeitpunkt 26 Wochen und 52 Wochen operationalisiert. Da das Hypoglykämierisiko unter Dulaglutid aufgrund seines Wirkmechanismus als gering eingeschätzt wird und sich das geringe Hypoglykämierisiko in früheren Studien der Phasen-II und -III bestätigt hatte, wurden die prozentualen Anteile der Patienten ausgewertet, die  $HbA_{1c}$ -Werte unter 7 % bzw. bis maximal 6,5 % erreicht hatten.

*Veränderung des HbA*<sub>1c</sub>-Wert zum Ausgangswert:

Die Reduktion des  $HbA_{1c}$ -Wertes war unter Dulaglutid 0,75 mg nur zum Zeitpunkt 26 Wochen gegenüber Metformin und unter Dulaglutid 1,5 mg auch zum Zeitpunkt 52 Wochen überlegen (Tabelle 4-67).

Anteil Patienten mit einem  $HbA_{1c}$ -Wert < 7 % und  $\leq 6.5$  %:

Unter beiden Dosierungen Dulaglutid erreichten mehr Patienten einen  $HbA_{1c}$ -Wert unter 7 % als unter Metformin. Die Unterschiede waren zum Zeitpunkt 26 Wochen für Dulaglutid 0,75 mg und zum Zeitpunkt 52 Wochen für Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant (Tabelle 4-68). Einen  $HbA_{1c}$ -Wert von maximal 6,5 % erreichten zum Zeitpunkt 26 Wochen unter Dulaglutid (0,75 und 1,5 mg) statistisch signifikant mehr Patienten als unter Metformin. Auch zum Zeitpunkt 52 Wochen war dieser Anteil für beide Dosierungen Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg größer als in der Metformin-Gruppe, der Unterschied war jedoch nur für Dulaglutid 1,5 mg statistisch signifikant (Tabelle 4-68).

Es zeigte sich ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* von Dulaglutid gegenüber der Studienvergleichstherapie.

Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle:

In allen Behandlungsgruppen brachen ähnlich wenige Patienten die Studie aufgrund einer unzureichenden glykämischen Kontrolle ab (Tabelle 4-69).

Bezüglich der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle zeigte sich *kein Hinweis auf einen Zusatznutzen* von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Vergleichstherapie.

## Veränderungen des Körpergewichtes und des Body Mass Index (BMI):

Innerhalb der Nutzendimension *Morbidität* wurde weiterhin der Endpunkt Änderung des Körpergewichtes erfasst. Das Körpergewicht ist eng mit der Pathogenese des T2DM verknüpft. So ist ein erhöhter *Body Mass Index* (BMI) als wesentlicher Risikofaktor bekannt. Die bei adipösen Personen erhöhte Körperfettmasse, insbesondere das viszerale Fett, geht üblicherweise mit einer Insulinresistenz einher. Schon eine geringgradige gezielte Gewichtsreduktion (1 - 3 kg) kann aber den Blutglukosespiegel senken. Eine Gewichtsreduktion um 5 kg ist bei Diabetikern mit einer geringeren Gesamtmortalität assoziiert (19). Gemäß der "AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults" bedeutet eine Gewichtsreduktion um 3 - 5 % eine relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes und eine langfristige Reduktion (1 bis 4 Jahre) führt zu einer Reduktion des Blutglukosespiegels (20).

Veränderungen des Körpergewichtes:

Mit beiden Dosierungen von Dulaglutid wurde im Rahmen der Studie eine Reduktion des mittleren Körpergewichts erreicht. Die Gewichtsreduktion war für Dulaglutid 1,5 mg ähnlich wie für Metformin, während die Gewichtsreduktion unter Dulaglutid 0,75 mg statistisch signifikant geringer war als unter Metformin (Tabelle 4-70).

#### Veränderungen des BMI:

Korrespondierend mit der Gewichtsentwicklung führten sowohl Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) als auch Metformin zu einer leichten Abnahme des BMI. Diese Abnahme war zu beiden betrachteten Zeitpunkten in der Behandlungsgruppe Dulaglutid 0,75 mg statistisch signifikant geringer als in der Metformin-Behandlungsgruppe. Mit Dulaglutid 1,5 mg ließ sich eine vergleichbare Reduktion des BMI erreichen wie mit Metformin (Tabelle 4-71).

Bezüglich der Änderungen des Körpergewichtes und des BMI zeigte sich *kein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* von Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg gegenüber der Studienvergleichstherapie.

#### Kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität:

Um eine näherungsweise Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre sowie nichtkardiale und nicht zerebrale vaskuläre Mortalität und Morbidität zu ermöglichen, wurden die im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse dokumentierten kardiovaskulären, zerebrovaskulären und nichtkardialen, nichtzerebralen vaskulären Ereignisse ausgewertet. In diesem Zusammenhang wurden mit Ausnahme der *SOC Erkrankungen der Niere* keine signifikanten Unterschiede zwischen Dulaglutid und Metformin beobachtet: Zum Zeitpunkt 52 Wochen gab es in der Behandlungsgruppe Dulaglutid 0,75 mg statistisch signifikant weniger Patienten mit mindestens einem Ereignis, das als möglicher Hinweis auf ein renales vaskuläres Ereignis interpretiert werden konnte, als in der Metformingruppe (Tabelle 4-72, Tabelle 4-73, Tabelle 4-74).

Ausgenommen des möglicherweise geringeren Risikos bezüglich der SOC *Erkrankungen der Niere* unter Dulaglutid 0,75 mg wurde für Dulaglutid ein ähnlich geringes kardio-, zerebrovaskuläres und vaskuläres Risiko beobachtet wie für die Studienvergleichstherapie mit Metformin.

Anhand der kardiovaskulären, zerebrovaskulären und vaskulären nichtkardialen und nichtzerebralen Morbidität zeigte sich *kein Hinweis auf einen Zusatznutzen* von Dulaglutid gegenüber der Studienvergleichstherapie.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

In der Studie AWARD-3 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Fragebögen APPADL/IW-SP, DTSQs und DSC-r erfasst. Dabei ermittelten die Fragebögen APPADL/IW-SP die Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens sowie den Einfluss des Körpergewichts auf das Selbstbild. Der krankheitsspezifische Fragebogen DTSQs diente der Erfassung der Zufriedenheit mit der Medikation sowie der wahrgenommenen Häufigkeit von Hyper- und Hypoglykämien. Außerdem wurde die Belastung durch diabetesbedingte Symptome anhand des Fragebogens DSC-r erfasst.

#### APPADL/IW-SP:

In allen Behandlungsgruppen waren die über den APPADL-Gesamtwert und die Selbstwahrnehmung bezogen auf das Gewicht (IW-SP) dargestellten Veränderungen der körperlichen Fähigkeit zur Bewältigung von Alltagsaktivitäten bzw. zur Beeinflussung der Selbstwahrnehmung durch das Körpergewicht vergleichbar geringfügig (Tabelle 4-75).

## DTSQ<sub>s</sub>:

Die diabetesbezogene Behandlungszufriedenheit zeigte sich in allen drei Gruppen zu beiden Zeitpunkten (26 und 52 Wochen) signifikant verbessert im Vergleich zum Ausgangswert. Zwischen den Behandlungsgruppen Dulaglutid und Metformin ergaben sich ähnliche Verbesserungen (Tabelle 4-76).

#### DSC-r:

Das Ergebnis des Fragebogen DSC-r ergab für beide Dosierungen Dulaglutid und Metformin ebenfalls eine vergleichbare Verbesserung der Belastung durch diabetesbedingte Symptome (Tabelle 4-76).

Insgesamt ergab sich daraus in beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen eine allgemeine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die der unter der Studienvergleichstherapie ähnlich war.

Aus der Erfassung der Lebensqualität ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dulaglutid.

#### Sicherheit/Nebenwirkung:

### Hypoglykämien:

Vor allem für Patienten mit langer Erkrankungsdauer und/oder bestehenden makrovaskulären Veränderungen stellen Hypoglykämien ein erhebliches Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse dar. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wurde in den Nutzendossiers nach § 35a SGB V von Sitagliptin und Saxagliptin (12, 13) vom G-BA bereits festgestellt.

Die möglichen Auswirkungen hypoglykämischer Ereignisse auf kardiovaskuläre Risiken, Selbst- und Fremdgefährdung sowie Mobilität und Lebensqualität wurde in Abschnitt 4.2.5.2 sowie Modul 3 näher beschrieben.

Untersucht wurden die Gesamtrate an Hypoglykämien sowie die Raten bestätigter symptomatischer, asymptomatischer, nächtlicher, nicht-nächtlicher und schwere Hypoglykämien jeweils für die beiden Schwellenwerte (cut-off Werte) von < 54 mg/dL und ≤ 70 mg/dL.

#### Hypoglykämien (Gesamt):

In beiden Behandlungsgruppen Dulaglutid (0,75 und 1,5 mg) war die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie für beide Schwellenwert (< 54 mg/dL und  $\le 70$  mg/dL) vergleichbar gering (Tabelle 4-77, Tabelle 4-78).

Bestätigte symptomatische, asymptomatische, nächtliche, nicht-nächtliche und schwere Hypoglykämien:

Alle Kategorien von hypoglykämischen Ereignissen wurden unter Dulaglutid 0,75/1,5 mg und unter Metformin ähnlich selten beobachtet. Die Ergebnisse waren für beide Blutglukose-Schwellenwerte konsistent (Tabelle 4-77, Tabelle 4-78). Schwere Hypoglykämien traten in keiner der Behandlungsgruppen auf.

Aufgrund eines vergleichbaren Hypoglykämie-Risikos zwischen Dulaglutid und Metformin ergibt sich *kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial*.

#### Unerwünschte Ereignisse:

Bis zu den Zeitpunkten 26 Wochen und 52 Wochen war die Anzahl Patienten mit mindestens einem UE ähnlich hoch (Tabelle 4-79). Von den UE, die bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, wurde für zwei PT ein Gruppenunterschied festgestellt: PT *Nasopharyngitis* war unter Dulaglutid statistisch signifikant seltener als unter Metformin, während *Obstipation* unter Dulaglutid signifikant häufiger war als unter Metformin (Tabelle 4-79).

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE):

Unter der Behandlung mit Dulaglutid und Metformin trat bei einer vergleichbaren Anzahl der Patienten mindestens ein SUE auf (Tabelle 4-79).

#### Studienabbrüche wegen UE/Tod:

Während des Studienverlaufs brachen acht (3,0 %)/14 (5,2 %) und zwölf (4,5 %) Patienten unter Behandlung mit Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg und Metformin die Studie wegen unerwünschter Ereginisse oder Tod ab (Tabelle 4-79).

#### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:

Da bei GLP-1-Rezeptoragonisten den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse häufig auftreten können, wurden die PT *Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen* und *Appetitlosigkeit* zum Zeitpunkt 26 und 52 Wochen analysiert (Tabelle 4-79). Bezüglich der PT *Übelkeit* und *Appetitlosigkeit* lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dulaglutid und Metformin vor. Zu beiden Zeitpunkten wurde jedoch unter Dulaglutid 0,75 mg bei signifikant weniger Patienten im Vergleich zu Metformin bezüglich des PT *Diarrhoe*, und für Dulaglutid 1,5 mg bei signifikant mehr Patienten im Vergleich zu Metformin wurde der PT *Erbrechen* berichtet.

Weder unter der Behandlung mit Dulaglutid noch unter Metformin traten das Pankreas betreffende Ereignisse auf. Nur zwei Patienten berichteten eine benigne Neoplasie der Schilddrüse in der Dulaglutid 0,75 mg Behandlungsgruppe (Tabelle 4-79).

Zusammenfassend wurden unter Sicherheit/Nebenwirkungen in Bezug auf das Pankreas und die Schilddrüse keine Unterschiede in Vergleich von Dulaglutid und Metformin gezeigt.

Damit ergibt sich insgesamt *kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial* unter einer Therapie mit Dulaglutid, welches eine Herabstufung des festgestellten Zusatznutzens rechtfertigen würde.

#### Subgruppen:

Subgruppenanalysen wurden für die Faktoren *Alter, Geschlecht* und *Erkrankungsdauer* durchgeführt. Es gab für die Nutzendimensionen *Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit/Nebenwirkung* keinen Hinweis für signifikant unterschiedliche Behandlungseffekte in diesen Subgruppen.

Auch bezüglich der *a priori* festgelegten Subgruppenanalysen nach *Alter, Geschlecht, Ethnizität, Abstammung, Ländereffekte, Erkrankungsdauer, BMI-Ausgangswert, Vorbehandlung* und  $HbA_{1c}$ -Wert Ausgangswert konnten für die Endpunkte  $HbA_{1c}$ -Wert und Veränderung des Körpergewichtes und des BMI gab es keinen Hinweis für signifikant unterschiedliche Behandlungseffekte.

Daher ist von einem homogenen Therapieeffekt auszugehen (Abschnitt 4.3.1.3.2), der Hinweis auf einen medizinischen Zusatznutzen gilt für alle Patientengruppen.

Tabelle 4-67: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Blutglukosekontrolle – Hb $A_{1c}$ -Wert

Intervention	MWD % [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	gegenüber Metformin°	
Blutglukosekontrolle – HbA 26/52 Wochen	$_{ m c} ext{-} ext{Wert: Veränderung des HbA}_{ m 1c} ext{-} ext{Wertes zun}$	m Ausgangswert zum Zeitpunkt
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,15 [-0,29; -0,01]; 0,020/ -0,04 [-0,20; 0,12]; 0,299	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,22 [-0,36; -0,08]; 0,001/ -0,19 [-0,35; -0,02]; 0,012	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
HbA <sub>1c</sub> -Wert: glykiertes Hämogwertsdifferenz	globin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Ob	oservation Carried Forward; MWD: Mittel-
Quelle: Studienbericht AWAR	D-3(4), Tabelle GBDC.11.3, 11.4., 11.5, 14.20	

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

Tabelle 4-68: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Blutglukosekontrolle – HbA<sub>1c</sub>-Wert: - Anteil der Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert < 7 % und  $\leq$  6,5 %

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	gegenüber Metformin			
Anteil Patienten der mit einen	$_{ m 1} { m HbA}_{ m 1c}{ m -Wert} < 7~\%$ zum Zeitpunk	at 26%52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	1,45 [1,027; 2,054]; 0,035/ 1,22 [0,865; 1,712]; 0,259	1,17 [1,011; 1,352]; 0,035/ 1,10 [0,931; 1,303]; 0,259	0,091 [0,007; 0,174]; 0,043/ 0,049 [-0,036; 0,134] 0,297	Hinweis auf einen geringen Zusatz- nutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	1,38 [0,980; 1,956]; 0,065/ 1,61 [1,138; 2,265]; 0,007	1,15 [0,991; 1,330]; 0,065/ 1,24 [1,060; 1,456]; 0,007	0,079 [-0,005; 0,163]; 0,079/ 0,117 [0,033; 0,201]; 0,009	Hinweis auf einen geringen Zusatz- nutzen
Anteil Patienten der mit einen	Anteil Patienten mit HbA <sub>1c</sub> -Wert	≤ 6,5 % zum Zeitpunkt 26%52 Woc	hen	
Dulaglutid 0,75 mg°	1,57 [1,095; 2,250]; 0,014/ 1,35 [0,932; 1,946]; 0,112	1,34 [1,059; 1,700]; 0,014/ 1,23 [0,953; 1,580]; 0,112/	0,102 [0,021; 0,183]; 0,018/ 0,064 [-0,015; 0,143]; 0,135	Hinweis auf einen geringen Zusatz- nutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	2,01 [1,405; 2,871]; < 0,001/ 1,85 [1,292; 2,663]; < 0,001	1,54 [1,232; 1,936]; < 0,001/ 1,49 [1,177; 1,894]; < 0,001	0,162 [0,081; 0,244]; < 0,001 0,140 [0,059; 0,220]; 0,001	Hinweis auf einen geringen Zusatz- nutzen
ARD: absolute Risikodifferenz; HbA <sub>1c</sub> -Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SD:				

Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC.11.6. post-hoc Analysen AWARD-3(5), Tabelle DE.1.1.1a1 - h2

Dulaglutid (Trulicity®) Seite 219 von 295

Tabelle 4-69: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Blutglukosekontrolle –  $HbA_{1c}$ -Wert – Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

Stand: 30.01.2015

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
Studie	Gegenühe	er Metformin			
H9X-MC-GBDC, AWARD-3	Gegenüber Metformin				
Anzahl der Studienabbrüche aufg	Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle* bis zum Zeitpunkt 52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,66 [0,135; 2,807]; 0,544	0,66 [0,189; 2,318]; 0,544	-0,008 [-0,093; 0,078]; 0,741	Kein Hinweis auf Zusatznutzen	
Dulaglutid 1,5 mg°	0,49 [0,079; 2,338]; 0,339	0,50 [0,126; 1,971]; 0,339	-0,011 [-0,096; 0,073]; 0,498	Kein Hinweis auf Zusatznutzen	
ARD: absolute Risikodifferenz; HbA <sub>1c</sub> -Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler					

\*Beendigung der Studienteilnahme oder Studienmedikation aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle definiert als Hyperglykämie, inadäquater therapeutischer Antwort, inadäquater glykämischer Kontrolle, erhöhtem HbA1c oder erhöhten Blutglukosespiegel.

Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC 14.6.; post-hoc Analysen AWARD-3(5), Tabelle DE.1.1.2. a1 - b2

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 220 von 295

Tabelle 4-70: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Veränderungen des Körpergewichtes

Intervention	MWD % [95 %-KI]; p-Wert Ausmaß des Zusatznut	
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	gegenüber Metformin°	
Veränderungen des Körperg	ewichtes zum Zeitpunkt 26/52 Wochen	
Dulaglutid 0,75 mg°	0,86 [0,30; 1,43]; 0,003/ 1,11 [0,44; 1,77]; 0,001	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,07 [-0,63; 0,49]; 0,811/ 0,27 [-0,41; 0,93]; 0,440	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
,	: Last Observation Carried Forward; MWD: M	ittelwertsdifferenz

Tabelle 4-71: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Veränderungen des BMI

Intervention	MWD % [95 %-KI]; p-Wert Ausmaß des Zusatznutzer	
Studie H9X-MC-GBDC, A- WARD-3	gegenüber Metformin°	
Veränderungen des BMI zum	Zeitpunkt 26/52 Wochen	
Dulaglutid 0,75 mg°	0,31 [0,11; 0,51]; 0,003/ 0,41 [0,17 ;0,65]; 0,001	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,04 [-0,24; 0,17]; 0,750/ 0,1 [-0,14; 0,35]; 0,412	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
BMI: Body Mass Index; KI: Ko	nfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carr	ried Forward; MWD: Mittelwertsdifferenz
Quelle: Studienbericht AWARI	D-3(4), Tabelle GBDC.11.9./14.54	

Tabelle 4-72 Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Kardiovaskuläre Morbidität

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	Gegenüb	oer Metformin			
Patienten mit≥1 kardiovaskulär	en Ereignis, 52 Wochen				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,99 [0,103; 117,987]; 1,000	1,94 [0,201; 18,711]; 1,000#	0,004 [-0,082; 0,089]; 1,000	Kein Hinweis auf Zusatznutzen	
Dulaglutid 1,5 mg°	1,00 [0,013; 78,493]; 1,000	1,00 [0,062; 15,969]; 1,000#	-0,000 [-0,084; 0,084]; 1,000	Kein Hinweis auf Zusatznutzen	
# Peto's OR					
ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko					
Quelle: Studienbericht AWARD-3	Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC.12.12.; post-hoc Analysen AWARD-3(5), Tabelle DE.1.4.7.				

Stand: 30.01.2015

Tabelle 4-73 Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Zerebrovaskuläre Morbidität

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	Gegenül	oer Metformin			
Gesamtrate zerebrovaskuläre Er	reignisse*/Patienten mit ≥ 1 zerebrov	askulären Ereignis bis zum Zeitpu	nkt 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	0,99 [0,071; 13,786]; 1,000/ 2,51 [0,406; 26,529]; 0,450	0,99 [0,139; 7,085]; 1,000 <sup>#</sup> / 2,36 [0,532;10,478]; 0,450 <sup>#</sup>	-0,000 [-0,086; 0,085]; 1,000/ 0,011 [-0,075; 0,096]; 0,453	Kein Hinweis auf Zusatznutzen	
Dulaglutid 1,5 mg°	0,20 [0,000; 3,456]; 0,249/ 1,00 [0,072; 13,837]; 1,000	0,13 [0,008; 2,153]; 0,249 <sup>#</sup> / 1,00 [0,140; 7,112]; 1,000 <sup>#</sup>	-0,007 [-0,092; 0,077]; 0,477/ -0,000 [-0,084; 0,084]; 1,000	Kein Hinweis auf Zusatznutzen	
* im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC Erkrankungen des Nervensystems), zusammengesetzt aus HLT: Hämorrhagische und zerebrovaskuläre Ereignisse des ZNS, vaskuläre Erkrankungen des ZNS, Bewusstseinsstörungen und transiente zerebrovaskuläre Ereignisse					
# Peto's OR  KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; ARD: absolute Risikodifferenz  Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC.14.157./14.158. post-hoc Analysen AWARD-3(5), Tabelle DE.1.4.8.					

Dulaglutid (Trulicity®) Seite 222 von 295

Tabelle 4-74 Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität – Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität

Stand: 30.01.2015

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	Gegenü	ber Metformin		
Gesamtrate vaskuläre Ereignisse punkt 26/52 Wochen	*/Patienten mit≥1 vaskulären Erei	gnis (nichtkardiale und nichtzerebr	ale mikrovaskuläre und makrovask	xuläre Morbidität) bis zum Zeit-
Dulaglutid 0,75 mg°	1,25 [0,265; 6,345]; 1,000/ 0,60 [0,212; 1,591]; 0,275	1,24 [0,337; 4,570]; 1,000/ 0,61 [0,257; 1,450]; 0,275	0,004 [-0,082; 0,089]; 1,000/ -0,019 [-0,105; 0,066]; 0,364	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	2,02 [0,533; 9,282]; 0,382/ 1,16 [0,503; 2,703]; 0,847	1,99 [0,607; 6,538]; 0,382/ 1,15 [0,558; 2,369]; 0,847	0,015 [-0,070; 0,099]; 0,385/ 0,007 [-0,077; 0,092]; 0,854	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
nichtkardiale und nichtzerebrale	mikrovaskuläre Morbidität bis zun	n Zeitpunkt 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	1,25 [0,265; 6,345]; 1,000/ 0,65 [0,227; 1,768]; 0,373	1,24 [0,337; 4,570]; 1,000/ 0,66 [0,275; 1,593]; 0,373	0,004 [-0,082; 0,089]; 1,000/ -0,015 [-0,101; 0,070]; 0,484	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg $^{\circ}$	2,02 [0,533; 9,282]; 0,382/ 1,26 [0,538; 3,010]; 0,694	1,99 [0,607; 6,538]; 0,382/ 1,25 [0,594; 2,610]; 0,694	0,015 [-0,070; 0,099]; 0,385/ 0,011 [-0,073; 0,096]; 0,700	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
nichtkardial und nichtzerebral m	ikrovaskulär: neuronale Ereignisse	bis zum Zeitpunkt 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	1,33 [0,222; 9,150]; 1,000/ 0,65 [0,189; 2,093]; 0,447	1,32 [0,299; 5,857]; 1,000/ 0,66 [0,239; 1,833]; 0,447	0,004 [-0,082; 0,089]; 1,000/ -0,011 [-0,097; 0,074]; 0,590	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	2,02 [0,425; 12,567]; 0,504/ 1,11 [0,398; 3,145]; 1,000	1,99 [0,504; 7,885]; 0,504/ 1,11 [0,457; 2,681]; 1,000	0,011 [-0,073; 0,096]; 0,505/ 0,004 [-0,081; 0,088]; 1,000	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
nichtkardial und nichtzerebral m	ikrovaskulär: renale Ereignisse bis	zum Zeitpunkt 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	0,20 [0,000; 3,443]; 0,248/ 0,07 [0,000; 0,635]; 0,015	0,13 [0,008; 2,145]; 0,248 <sup>#</sup> / 0,13 [0,026; 0,658]; 0,015 <sup>#</sup>	-0,007 [-0,093; 0,078] 0,475/ -0,022 [-0,108; 0,063]; 0,039	Hinweis auf keinen/einen gerin- gen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg $^{\circ}$	0,50 [0,008; 9,598]; 0,624/ 0,66 [0,135; 2,818]; 0,545	0,51 [0,053; 4,926]; 0,624 <sup>#</sup> / 0,66 [0,190; 2,327]; 0,545	-0,004 [-0,088; 0,081]; 0,997/ -0,008 [-0,092; 0,077]; 0,745	Kein Hinweis auf Zusatznutzen

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 223 von 295

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

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	Gegenüber Metformin			
nichtkardial und nichtzerebral mik	rovaskulär: retinale Ereignisse b	is zum Zeitpunkt 26/52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	2,99 [0,052; Inf]; 1,000/ 5,00 [0,286; Inf]; 0,499	7,33 [0,146; 369,647]; 1,000 <sup>#</sup> / 7,36 [0,459; 118,004]; 0,499 <sup>#</sup>	0,004 [-0,082; 0,089]; 1,000/ 0,007 [-0,078; 0,093]; 0,482	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	3,00 [0,052; Inf]; 1,000/ 3,00 [0,052; Inf]; 1,000	7,36 [0,146; 371,006]; 1,000 <sup>#</sup> / 7,36 [0,146; 371,006]; 1,000 <sup>#</sup>	0,004 [-0,081; 0,088]; 1,000/ 0,004 [-0,081; 0,088]; 1,000	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
nichtkardiale und nichtzerebrale m	akrovaskuläre Morbidität, 26/52	Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	0,33 [0,000; 18,859]; 0,498/ 0,20 [0,000; 3,443]; 0,248	0,13 [0,003; 6,770]; 0,498 <sup>#</sup> / 0,13 [0,008; 2,145]; 0,248 <sup>#</sup>	-0,004 [-0,089; 0,082]; 0,997/ -0,007 [-0,093; 0,078]; 0,475	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	0,33 [0,000; 18,929]; 0,499/ 0,20 [0,000; 3,456]; 0,249	0,13 [0,003; 6,795]; 0,499 <sup>#</sup> / 0,13 [0,008; 2,153]; 0,249 <sup>#</sup>	-0,004 [-0,088; 0,081]; 0,999/ -0,007 [-0,092; 0,077]; 0,477	Kein Hinweis auf Zusatznutzen

<sup>\*</sup> im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere)

# Peto's OR

ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko; Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC.14.157./14.158.; *post-hoc* Analysen AWARD-3(5), Tabelle 1.4.9.

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 224 von 295

 $Tabelle\ 4-75\ Darstellung\ des\ medizinischen\ Zusatznutzens\ auf\ Endpunktebene-Gesundheitsbezogene\ Lebensqualität-APPADL/IW-SP$ 

Intervention	MWD % [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	gegenüber Metformin°	
APPADL Gesamtwert zum Z	Zeitpunkt 26/52 Wochen	
Dulaglutid 0,75 mg°	0,02 [-0,08, 0,13]; 0,665/ -0,05 [-0,16, 0,06]; 0,388	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	0,01 [-0,10, 0,12]; 0,864/ 0,01 [-0,10, 0,12]; 0,796	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
IW-SP Gesamtwert zum Zeit	punkt 26/52 Wochen	
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,05, [-0,20, 0,09]; 0,480/ -0,04, [-0,19, 0,10]; 0,556	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,02, [-0,17, 0,12]; 0,777/ -0,10, [-0,25, 0,05]; 0,199	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
IW-SP: Impact of Weight on Se	Activities of Daily Living; KI: Konfidenzinterval elf-Perception; MWD: Mittelwertsdifferenz	
Quelle: Studienbericht AWAR	D-3(4), Tabelle GBDC.14.68./14.69. post-hoc A	Analysen AWARD-3(5), Tabelle DE.

Tabelle 4-76 Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – DTSQ $_{\rm s}$  und DSC-r

Intervention	MWD % [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	gegenüber Metformin°	
DTSQ <sub>s</sub> Gesamtwert zum Zeit <sub>I</sub>	ounkt 26/52 Wochen	
Dulaglutid 0,75 mg°	-0,23 [-1,13; 0,67]; 0,612/ -0,64 [-1,66; 0,37]; 0,215	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,11 [-1,02; 0,79]; 0,807/ -0,12 [-1,14; 0,91]; 0,825	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
DSC-r Gesamtwert (standardi	siert) zum Zeitpunkt 26/52 Wochen	
Dulaglutid 0,75 mg°	-1,42 [-3,47 ; 0,63];0,173/ -0,43 [-2,69 ; 1,83]; 0,709	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg°	-0,41 [-2,48 ; 1,65]; 0,694/ -0,25 [-2,54 ; 2,03]; 0,828	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	cklist–revised; DTSQ <sub>s</sub> : Diabetes Treatment Sa rvation Carried Forward; MWD: Mittelwertsc	
Quelle: Studienbericht AWARD DE.1.5.3./1.5.4.1.	0-3(4), Tabelle GBDC.14.68./14.69.; post-hoc 2	Analysen AWARD-3(5), Tabelle

Tabelle 4-77 Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämien (cut-off:  $\leq 70 \text{ mg/dL}$  (3,9 mmol/L))

Stand: 30.01.2015

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	Gegenü			
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hyp	ooglykämie, <i>cut-off:</i> ≤ 70 mg/dL (3,9	mmol/L) bis zum Zeitpunkt 52 Wo	ochen	
Gesamt				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,86 [0,510; 1,451]; 0,572	0,88 [0,552;1 ,389]; 0,572	-0,016 [-0,070; 0,039];0,666	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,96 [0,577; 1,606]; 0,883	0,97 [0,618; 1,514]; 0,883	-0,004 [-0,060; 0,052]; 0,987	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
bestätigte symptomatische				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,24 [0,544; 2,854]; 0,703	1,22 [0,599; 2,490]; 0,703	0,011 [-0,075; 0,095]; 0,718	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	1,32 [0,591; 3,028]; 0,574	1,30 [0,646; 2,629]; 0,574	0,015 [-0,070; 0,099]; 0,580	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
asymptomatische				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,99 [0,528; 1,862]; 0,980	0,99 [0,555; 1,774]; 0,980	-0,001 [-0,046; 0,045]; 1,000	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	1,00 [0,530; 1,870]; 0,990	1,00 [0,557; 1,781]; 0,990	-0,000 [-0,046; 0,045]; 1,000	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
nächtliche				
Dulaglutid 0,75 mg°	2,35 [0,529; 14,218]; 0,339	2,32 [0,605; 8,862]; 0,339	0,015 [-0,071; 0,100]; 0,344	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	2,36 [0,531; 14,273]; 0,339	2,32 [0,608; 8,895]; 0,339	0,015 [-0,070; 0,099]; 0,341	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial

Dulaglutid (Trulicity®) Seite 226 von 295

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	Gegenüber Metformin			
nicht-nächtliche				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,89 [0,520; 1,513]; 0,661	0,90 [0,560; 1,444]; 0,661	-0,012 [-0,066; 0,042]; 0,762	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,82 [0,478; 1,416]; 0,481	0,84 [0,518; 1,363]; 0,481	-0,019 [-0,072; 0,034]; 0,571	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
schwere				
Dulaglutid 0,75 mg°	n. b.	n. b.	n. b.	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	n. b.	n. b.	n. b.	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial

Stand: 30.01.2015

ARD: absolute Risikodifferenz; HbA<sub>1c</sub>-Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC.12.8./14.174./14.176./14.181./14.183.,/14.185.; *post-hoc* Analysen AWARD-3(5), Tabelle DE.1.2.1. a-b

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 227 von 295

Tabelle 4-78 Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen – Hypoglykämien (*cut-off:* < 54 mg/dL (3,9 mmol/L))

Stand: 30.01.2015

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens						
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	Gegenüber Metformin									
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hyp	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, <i>cut-off:</i> < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) bis zum Zeitpunkt 52 Wochen									
Gesamt										
Dulaglutid 0,75 mg°	0,99 [0,262; 3,764]; 1,000	0,99 [0,324; 3,039]; 1,000	-0,000 [-0,086; 0,085]; 1,000	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial						
Dulaglutid 1,5 mg $^{\circ}$	1,00 [0,263; 3,779]; 1,000	1,00 [0,325; 3,050]; 1,000	-0,000 [-0,084; 0,084]; 1,000	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial						
bestätigte symptomatische										
Dulaglutid 0,75 mg°	0,66 [0,055; 5,807]; 0,685	0,66 [0,114; 3,854]; 0,685#	-0,004 [-0,089; 0,082]; 0,993	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial						
Dulaglutid 1,5 mg $^{\circ}$	0,33 [0,006; 4,142]; 0,373	0,36 [0,051; 2,602]; 0,373#	-0,007 [-0,092; 0,077]; 0,613	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial						
asymptomatische										
Dulaglutid 0,75 mg°	1,99 [0,103; 117,987]; 1,000	1,94 [0,201; 18,711]; 1,000#	0,004 [-0,082; 0,089]; 1,000	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial						
Dulaglutid 1,5 mg $^{\circ}$	0,33 [0,000; 18,929]; 0,499	0,13 [0,003; 6,795]; 0,499#	-0,004 [-0,088; 0,081]; 0,999	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial						
nächtliche										
Dulaglutid 0,75 mg°	2,99 [0,052; Inf]; 1,000	7,33 [0,146; 369,647];1,000*	0,004 [-0,082; 0,089]; 1,000	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial						
Dulaglutid 1,5 mg $^{\circ}$	3,00 [0,052; Inf]; 1,000	7,36 [0,146; 371,006]; 1,000*	0,004 [-0,081; 0,088];1,000	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial						

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 228 von 295

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	Gegenüber Metformin			
nicht-nächtliche				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,79 [0,155;3,721]; 0,751	0,79 [0,216; 2,925]; 0,751	-0,004 [-0,090; 0,082]; 0,991	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,79 [0,156; 3,735]; 0,752	0,80 [0,216; 2,936]; 0,752	-0,004 [-0,088; 0,081];0,996	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
schwere				
Dulaglutid 0,75 mg°	n. b.	n. b.	n. b.	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	n. b.	n. b.	n. b.	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
# D-4-2- OD				

Stand: 30.01.2015

# Peto's OR

ARD: absolute Risikodifferenz; HbA<sub>1c</sub>-Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC.12.8./14.174./14.176./14.181./14.183./14.185.; post-hoc Analysen AWARD-3(5), Tabelle DE.1.2.2. a-b

Dulaglutid (Trulicity®) Seite 229 von 295

Tabelle 4-79 Darstellung des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Sicherheit/Nebenwirkungen

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens			
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	gegenüber Metformin						
Todesfälle bis zum Zeitpunkt 52 V	Vochen						
Dulaglutid 0,75 mg°	n. b.	n. b.	n. b.	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial			
Dulaglutid 1,5 mg°	n. b.	n.b.	n. b.	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial			
Gesamtrate schwerwiegender une	rwünschter Ereignisse (SUEs) bis z	rum Zeitpunkt 52 Wochen; Patiente	en mit≥1 SUE				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,26 [0,638; 2,488]; 0,505	1,24 [0,657; 2,342]; 0,505	0,014 [-0,028; 0,057]; 0,621	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial			
Dulaglutid 1,5 mg°	0,86 [0,413; 1,809]; 0,699	0,87 [0,434; 1,750]; 0,699	-0,008 [-0,047 ;0,031]; 0,843	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial			
Gesamtrate unerwünschter Ereign	nisse (UEs) bis zum Zeitpunkt 26/52	2 Wochen; Patienten mit ≥ 1 UE					
Dulaglutid 0,75 mg°	0,97 [0,689; 1,361]; 0,854/ 1,10 [0,771; 1,562]; 0,607	0,99 [0,849;1,146]; 0,854/ 1,03 [0,912; 1,172]; 0,607	-0,008 [-0,092; 0,076]; 0,923/ 0,021 [-0,060; 0,102]; 0,671	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial			
Dulaglutid 1,5 mg°	1,19 [0,845; 1,680]; 0,317/ 1,15 [0,804; 1,635]; 0,450	1,08 [0,932; 1,241];0,317/ 1,05 [0,926; 1,188]; 0,450	0,043 [-0,041; 0,126]; 0,362/ 0,031 [-0,050; 0,112]; 0,506	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial			
UE, die bei mindestens 5 % der Pa	atienten auftraten bis zum Zeitpun	kt 52 Wochen					
PT: Nasopharyngitis	PT: Nasopharyngitis						
Dulaglutid 0,75 mg°	0,26 [0,101; 0,605]; <0,001	0,28 [0,132; 0,611]; <0,001	-0,075 [-0,160; 0,010]; <0,001	Hinweis auf einen geringen Zu- satznutzen			
Dulaglutid 1,5 mg°	0,47 [0,242; 0,915]; 0,024	0,50 [0,268; 0,925]; 0,024	-0,052 [-0,098; -0,007]; 0,036	Hinweis auf einen geringen Zu- satznutzen			

Stand: 30.01.2015

Dulaglutid (Trulicity®) Seite 230 von 295

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	gegenük			
PT: Kopfschmerz				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,68 [0,335; 1,372]; 0,278	0,69 [0,358; 1,347]; 0,278	-0,023 [-0,064; 0,018]; 0,364	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,48 [0,196; 1,098]; 0,063	0,50 [0,238; 1,044]; 0,063	-0,037 [-0,121; 0,047]; 0,089	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
PT: Infektionen der oberen Ater	nwege			
Dulaglutid 0,75 mg°	1,91 [0,745; 5,296]; 0,200	1,86 [0,802; 4,316]; 0,200	0,026 [-0,060; 0,110]; 0,207	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg $^{\circ}$	2,06 [0,812; 5,643]; 0,142	1,99 [0,867; 4,577]; 0,142	0,030 [-0,055; 0,114]; 0,146	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
PT: Obstipation				
Dulaglutid 0,75 mg°	4,47 [1,205; 24,669]; 0,019	4,30 [1,240; 14,922]; 0,019	0,037 [-0,049; 0,122]; 0,023	Hinweis auf ein höheres Scha- denspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg $^{\circ}$	6,33 [1,812; 33,881]; 0,001	5,98 [1,782;20,056]; 0,001	0,056 [-0,029; 0,140]; 0,002	Hinweis auf ein höheres Scha- denspotenzial
Studienabbrüche wegen UE/Tod	l bis zum Zeitpunkt 52 Wochen			
Dulaglutid 0,75 mg°	0,65 [0,227; 1,768]; 0,373	0,66 [0,275; 1,593]; 0,373	-0,015 [-0,101; 0,070]; 0,484	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg $^{\circ}$	1,17 [0,492; 2,830]; 0,841	1,16 [0,548; 2,466]; 0,841	0,007 [-0,077; 0,092]; 0,848	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
unerwünschte Ereignisse von be	sonderem Interesse: Gastrointestinal	ltrakt (GI) bis zum Zeitpunkt 24/52	2 Wochen	
PT: Übelkeit				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,71 [0,423; 1,181]; 0,183/ 0,68 [0,413; 1,115]; 0,124	0,74 [0,471; 1,157]; 0,183/ 0,72 [0,466; 1,100]; 0,124	-0,038 [-0,094; 0,018]; 0,230/ -0,046 [-0,104; 0,012]; 0,158	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	1,37 [0,870; 2,168]; 0,172/ 1,28 [0,824; 2,000]; 0,269	1,30 [0,890; 1,907]; 0,172/ 1,23 [0,852; 1,769]; 0,269	0,044 [-0,019; 0,107]; 0,211/ 0,037 [-0,028; 0,101]; 0,320	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial

Stand: 30.01.2015

Dulaglutid (Trulicity®) Seite 231 von 295

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	gegenül			
PT: Erbrechen				
Dulaglutid 0,75 mg°	1,47 [0,627; 3,578]; 0,430/ 1,57 [0,724; 3,510]; 0,281	1,44 [0,683; 3,053]; 0,430/ 1,53 [0,776; 3,007]; 0,281	0,018 [-0,068; 0,103]; 0,441/ 0,026 [-0,060; 0,110]; 0,291	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	2,18 [0,996; 5,067]; 0,050/ 2,10 [1,012; 4,551]; 0,045	2,08 [1,036; 4,188]; 0,050/ 1,99 [1,047; 3,794]; 0,045	0,044 [-0,040; 0,129]; 0,053/ 0,048 [-0,036; 0,132]; 0,047	Hinweis auf ein höheres Scha- denspotenzial
PT: Diarrhoe				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,34 [0,180; 0,648]; <0,001/ 0,53 [0,299; 0,926]; 0,024	0,38 [0,208; 0,678]; <0,001/ 0,56 [0,339; 0,936]; 0,024	-0,086 [-0,135; -0,037]; 0,001/ -0,060 [-0,112; -0,008]; 0,034	Hinweis auf ein geringeres Scha- denspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	0,70 [0,411; 1,181]; 0,178/ 0,78 [0,469; 1,311]; 0,352	0,73 [0,456; 1,159]; 0,178/ 0,81 [0,515; 1,268]; 0,352	-0,038 [-0,092; 0,017]; 0,225/ -0,027 [-0,082; 0,029]; 0,424	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
PT: Appetitlosigkeit				
Dulaglutid 0,75 mg°	0,91 [0,355; 2,289]; 0,835/ 0,99 [0,399; 2,465]; 1,000	0,91 [0,409; 2,026]; 0,835/ 0,99 [0,454; 2,170]; 1,000	-0,004 [-0,090; 0,081]; 0,985/ -0,000 [-0,086; 0,084]; 1,000	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	1,53 [0,680; 3,557]; 0,348/ 1,53 [0,680; 3,557]; 0,348	1,49 [0,734; 3,041]; 0,348/ 1,49 [0,734; 3,041]; 0,348	0,022 [-0,062; 0,107]; 0,353/ 0,022 [-0,062; 0,107]; 0,353	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
unerwünschte Ereignisse von bes	onderem Interesse: Pankreas bis zu	m Zeitpunkt 52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	n. b.	n. b.	n. b.	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	n. b.	n. b.	n.b.	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial

Stand: 30.01.2015

Dulaglutid (Trulicity®) Seite 232 von 295

Intervention	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert	ARD [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3	gegenüber Metformin			
unerwünschte Ereignisse von bes	onderem Interesse: Schilddrüse b	ois zum Zeitpunkt 52 Wochen		
Dulaglutid 0,75 mg°	5,00 [0,286; Inf]; 0,499	7,36 [0,459; 118,004]; 0,499#	0,007 [-0,078; 0,093]; 0,482	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°	n. b.	n. b.	n. b.	Kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial

Stand: 30.01.2015

# Peto's OR

ARD: absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: Studienbericht AWARD-3(4), Tabelle GBDC.12.2./12.3./14.157./14.158.; post-hoc Analysen AWARD-3(5), Tabelle DE.1.4.1/1.4.2./1.4.3./1.4.4./1.4.5./1.4.6./1.4.7/1.4.10

Dulaglutid (Trulicity®)

Seite 233 von 295

Tabelle 4-80: Zusammenfassende Darstellung des medizinischen Zusatznutzens

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Studie H9X-MC-GBDC, AWARD-3		
Mortalität <sup>*</sup>	-	-
Morbidität		
Blutglukosekontrolle – HbA <sub>1c</sub> -Wert	geringer Zusatznutzen	Hinweis
Veränderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes im Vergleich zum Ausgangswert		
Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle		
Anteil der Patienten mit HbA $_{1c}$ < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA $_{1c}$ ≤ 6,5 %		
Veränderungen des Körpergewichtes und des Body Mass Index (BMI)	kein Zusatznutzen	Hinweis
kardiovaskuläre Morbidität**	kein Zusatznutzen	Hinweis
nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Hospitalisierung auf-grund instabiler Angina oder Herzinsuffizienz, Koronarinterventionen (wie: koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinterventionen)) und kardiovaskuläre Todesfälle wurden von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise evaluiert und ggfs. bestätigt.		
zerebrovaskuläre Morbidität***	kein Zusatznutzen	Hinweis
zerebrovaskuläre Ereignisse, wie das Auftreten eines Schlaganfalls oder transiente ischämische Ereignisse, wurden von einem unabhängigen verblindeten externen Sachverständigenkomitee evaluiert und ggfs. bestätigt.		
vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität <sup>#</sup>	kein Zusatznutzen	Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
APPADL/IW-SP	kein Zusatznutzen	Hinweis
DTSQs	kein Zusatznutzen	Hinweis
DSC-r	kein Zusatznutzen	Hinweis

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Sicherheit/Nebenwirkungen		
Hypoglykämien  (Gesamtrate der Hypoglykämien, bestätigte symptomatische, asymptomatische, nächtliche, nicht-nächtliche und schwere Hypoglykämien, jeweils dargestellt als Anteil Patienten mit ≥ 1 entsprechenden hypoglykämischen Episode)	kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial	Hinweis
Todesfälle	kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial	Hinweis
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Patienten mit ≥ 1 SUE	kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial	Hinweis
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), dargestellt, als Patienten mit≥1 UE	kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial	Hinweis
UE, die in mindestens 5 % der Patienten auftraten	kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial	Hinweis
Anzahl der Studienabbrüche wegen UE/Tod	kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial	Hinweis
Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial	Hinweis
Pankreas betreffende Ereignisse von besonderem Interesse Todesfälle	kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial	Hinweis
Schilddrüse betreffende Ereignisse von besonderem Interesse	kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial	Hinweis

<sup>\*</sup> Erhebung im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

# Erhebung im Rahmen der unerwünschten Ereignisse . Berichtete Ereignisse wurden entsprechend der standardisiert nach MedDRA Version 15.0 kodierten und T2DM SMQ bezogenen *Preferred Terms* für vaskuläre nicht-kardiale, nicht-zerebrale Morbidität, die im Zusammenhang mit der Erkrankung Typ 2 Diabetes mellitus stehen können, berücksichtigt. Entsprechende Ereignisse wurden dabei unter den *SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Infektionen, operative Eingriffe, Erkrankungen des Auges, Erkrankungen der Niere* und *Untersuchungen* gelistet.

APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; BMI: Body Mass Index; DSC-r: Diabetes Symptoms Checklist–revised; DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; HbA<sub>1c</sub>-Wert: glykiertes Hämoglobin; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

<sup>\*\*</sup> Erhebung im Rahmen der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen, Patienten mit tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen).

<sup>\*\*\*</sup> Erhebung im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse nach SOC Erkrankungen des Nervensystems

### Abschließende Bewertung

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens anhand der Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Sicherheit/Nebenwirkungen* basiert auf einer qualitativ hochwertigen Studie mit Evidenzstufe Ib und es wurden validierte Endpunkte herangezogen, daher ist die vorhandene Evidenz methodisch geeignet, *Hinweise* auf einen Zusatznutzen zu generieren.

Anhand der direkt vergleichenden Studie AWARD-3 wurde der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Dulaglutid für erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Ergänzung von Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn Metformin kontraindiziert ist oder nicht toleriert wird, gegenüber dem Studienvergleichsarzneimittel Metformin beurteilt.

Um Alternativen für eine medikamentöse Intervention zu evaluieren, die möglicherweise kontraindiziert ist oder nicht toleriert wird, müssen zunächst Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen direkt miteinander verglichen werden. Daher kann nur im direkten Vergleich von Dulaglutid gegenüber Metformin überprüft werden, ob die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Dulaglutid gegenüber Metformin mindestens gleichwertig sind. Ein solcher Vergleich im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie ist nur in einer Population möglich, für die beide Interventionen prinzipiell infrage kommen, da ansonsten eine Randomisierung und ein direkter Vergleich nicht möglich wären.

Dabei sollte der Wirkmechanismus der möglichen Alternativtherapie ein mindestens vergleichbares oder besseres Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil einschließlich des Hypoglykämierisikos bedingen. Die NVL beschreibt für die Therapie des T2DM die Notwendigkeit, dass eine HbA<sub>1c</sub>-Einstellung nahe 6,5 % nur dann angestrebt werden soll, wenn Hypoglykämien weitestgehend vermieden werden können und der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht. Da die oben genannten Voraussetzungen für eine glykämische Einstellung nahe dem Zielwert 6,5 % aufgrund des Wirkmechanismus gerade von Dulaglutid als GLP-1 Rezeptoragonist im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen prinzipiell erfüllt werden kann, wurde der Vergleich von Dulaglutid mit Metformin herangezogen, um Dulaglutid als mögliche Alternative für Patienten zu beurteilen, für die Metformin kontraindiziert ist oder die diese Therapie nicht tolerieren.

Basierend auf der besseren Blutglukoseeinstellung (absolute Reduktion des  $HbA_{1c}$ -Wertes, Anteil der Patienten, die  $HbA_{1c}$ -Werte von < 7 % bzw.  $\le 6,5$  %, vergleichbar wenige Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sowie eine Reduktion von FSG- und SMBG-Werten (unterstützende Ergebnisse, nicht dargestellt)) weist Dulaglutid sogar einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich der Wirksamkeit gegenüber Metformin auf. In Bezug auf die Veränderung des Körpergewichtes und des BMI sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erweist sich Dulaglutid als vergleichbar zu Metformin (Tabelle 4-80).

Im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit/Nebenwirkungen wies Dulaglutid 0,75 mg bezüglich des den Gastrointestinaltrakt betreffenden UE Obstipation einen Nachteil gegenüber Metformin auf, während signifikant weniger Patienten unter Dulaglutid 0,75 unter Diarrhoe litten. Des Weiteren traten die UE Obstipation und Erbrechen unter Dulaglutid 1,5 mg signifikant häufiger auf. UE Ereignisse Nasopharyngitis dagegen wurden von signifikant weniger Patienten in den Dulaglutid Behandlungsgruppen im Vergleich zu Metformin berichtet. Hinsichtlich weiterer UE und SUE, sowie hypoglykämischer Ereignisse wurde ein vergleichbar niedriges Schadenpotenzial für Dulaglutid und für Metformin ermittelt. Insgesamt ergibt sich somit kein höheres Schadenspotenzial unter einer Therapie mit Dulaglutid verglichen mit Metformin, welches eine Herabstufung des festgestellten Zusatznutzens rechtfertigen würde.

Vor diesem Hintergrund ist für Dulaglutid im Vergleich zu Metformin als Studienvergleichstherapie ein *geringer medizinischer Zusatznutzen* festzustellen.

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

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus (nach WHO Diagnosekriterium), für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist und durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.*	geringer Zusatznutzen

<sup>\*</sup>Die Feststellung, dass für Dulaglutid im direkten Vergleich zu Metformin basierend auf Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit insgesamt sogar ein geringer Zusatznutzen nachgewiesen werden konnte, macht es zu einer Alternativtherapie für Patienten, für die Metformin kontraindiziert oder unverträglich ist.

#### 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 nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt ("individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt ("Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

\_

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006: 5(3): 173-186.

point validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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

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

Studien, die speziell zur Beurteilung der Mortalität und/oder von nichttödlichen kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen geplant sind, erfordern eine längere Beobachtungszeit und stehen bisher nicht zur Verfügung. In den Zulassungsstudien wurde, wie für Antidiabetika üblich, die Qualität der Blutglukosekontrolle geprüft, die sich am zuverlässigsten im Verlauf des HbA<sub>1c</sub>-Werts ausdrückt.

Für die frühe Nutzenbewertung wurde der  $HbA_{1c}$ -Wert als wichtigster patientenrelevanter Kennwert für die Qualität der Diabetesbehandlung verwendet. Das entspricht dem üblichen Vorgehen, wie es zum Beispiel in der *Scientific Guideline* der EMA beschrieben ist:

"The primary purpose of the therapeutic confirmatory studies with the tested agent is to demonstrate a favourable effect on blood glucose control... Glycohaemoglobin (HbA1C) is the most widely accepted measure of overall, long-term blood glucose control in patients with diabetes" (21)

In der *Scientific Guideline* der EMA wird der  $HbA_{1c}$ -Wert vor allem auch deswegen als geeigneter primärer Studienendpunkt zum Nachweis der glykämischen Kontrolle genannt, weil ein niedriger  $HbA_{1c}$ -Wert das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen reduziert (21). Auch in der NVL werden die Therapieziele und die Kriterien für eine Therapieeskalation oder – deeskalation auf Basis der  $HbA_{1c}$ -Werte beschrieben. Als weiteres Maß des Behandlungserfolgs fordert die *Guideline* die Angabe von Responderraten, interpretiert als Anteil der Patienten, deren  $HbA_{1c}$  am Ende der Studie einen Wert < 7 % bzw. 6,5 % erreicht hatte.

#### 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).

Tabelle 4-82: Liste für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibli- ografische Litera- turrecherche iden- tifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
H9X-MC-GBD C AWARD-3, NCT01126580, 11375, 2009-014841-10	ClinicalTrials.gov (70)  WHO ICTRP (71)  EU Clinical Trials Register (72)	ja (4)	ja (73)	abgeschlossen

#### Titel

#### Kurztitel:

A Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3)

Offizieller Titel:

The Impact of LY2189265 versus Metformin on Glycemic Control in Early Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3: Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes-3)

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

#### 4.7 Referenzliste

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

- 1. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. Bmj. 2000;321(7258):405-12.
- 2. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. 2013.
- 3. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes care. 2014;37 Suppl 1:S5-13.
- 4. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBDC Clinical Study Report. 2013.
- 5. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBDC (AWARD-3) post-hoc Analysen. 2014.
- 6. Deutsches Ärzteblatt. SCREENING AUF KOLOREKTALE KARZINOME. Mit Kolonoskopie werden deutlich mehr Adenome entdeckt. 2012.
- 7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes care. 2012;35(6):1364-79.
- 8. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBCF Clinical Study Report. 2013.
- 9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Canagliflozin. 2014.
- 10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin. 2013.
- 11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin. 2012.

- 12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Saxagliptin. 2013.
- 13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sitagliptin. 2013.
- 14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Vildagliptin. 2013.
- 15. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. Diabetes care. 2011;34 Suppl 2:S132-7.
- 16. Holstein AEE-H. Risk of Hypoglyceamia with Oral Antidiabetic Agents in Patients with Type 2 Diabetes. 2003.
- 17. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, Holstein JD, Stumvoll M, Kovacs P. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. Diabetes care. 2012;35(5):972-5.
- 18. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. TYPE 2 DIABETES National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). 2014.
- 19. Deutsche Adipositas Gesellschaft. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur "Prävention und Therapie der Adipositas". 2014.
- 20. American College of Cardiology/American Heart Association. Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. 2013.
- 21. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012.
- 22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. 2013.
- 23. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. International journal of surgery. 2011;9(8):672-7.

- 24. Bundesministeriums der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung AMNutzenV). 2010.
- 25. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Statistics in medicine. 2007;26(1):53-77.
- 26. Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. Introduction to Meta-Analysis. Further Methods for Dichotomous Data: John Wiley & Sons, Ltd.; 2009. p. 331-9.
- 27. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2008;358(24):2560-72.
- 28. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Annals of internal medicine. 2009;151(6):394-403.
- 29. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2009;373(9677):1765-72.
- 30. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2008;359(15):1577-89.
- 31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2009.
- 32. Bundesministerium für Gesundheit. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV). 2009.
- 33. Richter B, Lerch C. Metabolische Kontrolle beim Typ 2 Diabetes mellitus alles unter oder außer Kontrolle? 2010.
- 34. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet. 2010;376(9739):419-30.
- 35. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. 2008.

- 36. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009;52(11):2288-98.
- 37. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). Bmj. 1998;316(7134):823-8.
- 38. Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Halcox JP, Schernthaner G, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014;16:1165–73.
- 39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid). 2012.
- 40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift Beratungsgesprach gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-087. 2013.
- 41. Goldfine AB. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. The New England journal of medicine. 2008;359(11):1092-5.
- 42. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Annals of internal medicine. 2004;141(6):421-31.
- 43. Lasker RD. The diabetes control and complications trial. Implications for policy and practice. The New England journal of medicine. 1993;329(14):1035-6.
- 44. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. The New England journal of medicine. 2005;353(25):2643-53.
- 45. Eli Lilly and Company. Dulaglutide Cardiovascular Event Risk Assessment Cardiovascular Meta-Analysis. 2013.
- 46. Hayes RP, Schultz EM, Naegeli AN, Curtis BH. Test-retest, responsiveness, and minimal important change of the ability to perform physical activities of daily living questionnaire in individuals with type 2 diabetes and obesity. Diabetes technology & therapeutics. 2012;14(12):1118-25.
- 47. Hayes RP, DeLozier AM. Reliability, Validity, and Responsiveness of the Impact of Weight on Self-Perceptions Questionnaire (IW-SP) in Individuals with Type 2 Diabetes and Obesity. Diabetes technology & therapeutics. 2014.

- 48. Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, Nowacek G, Butterfield J. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization. Diabetes care. 1987;10(5):617-21.
- 49. Stargardt T, Gonder-Frederick L, Krobot KJ, Alexander CM. Fear of hypoglycaemia: defining a minimum clinically important difference in patients with type 2 diabetes. Health and quality of life outcomes. 2009;7:91.
- 50. Bradley C. Diabetes treatment satisfaction questionnaire. Change version for use alongside status version provides appropriate solution where ceiling effects occur. Diabetes care. 1999;22(3):530-2.
- 51. Arbuckle RA, Humphrey L, Vardeva K, Arondekar B, Danten VM, Scott JA, et al. Psychometric evaluation of the Diabetes Symptom Checklist-Revised (DSC-R)--a measure of symptom distress. Value in health. 2009;12:1168-75.
- 52. Otto T, Lilly Deutschland GmbH,. Abstrakt zu Patientenpräferenzen. 2014.
- 53. American Diabetes Association. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. 2005.
- 54. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. 2002.
- 55. Ehlers APF. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie Aufklärungspflicht des Arztes. 2011.
- 56. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. Current medical research and opinion. 2005;21(9):1477-83.
- 57. Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jonsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care. 2005;6(3):197-202.
- 58. Pettersson B, Rosenqvist U, Deleskog A, Journath G, Wandell P. Self-reported experience of hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus (Exhype). Diabetes research and clinical practice. 2011;92(1):19-25.
- 59. Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, Lyu R, Yin D. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. Diabetes, obesity & metabolism. 2008;10 Suppl 1:16-24.
- 60. Barnett AH, Cradock S, Fisher M, Hall G, Hughes E, Middleton A. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. International journal of clinical practice. 2010;64(8):1121-9.

- 61. Koizumi M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery. 2006;13(1):25-32.
- 62. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of G. Practice guidelines in acute pancreatitis. The American journal of gastroenterology. 2006;101(10):2379-400.
- 63. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. Objective Early Identification of Severe Acute Pancreatitis'. 0000.
- 64. Ranson JH. Diagnostic standards for acute pancreatitis. World journal of surgery. 1997;21(2):136-42.
- 65. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int J Technol Assess Health Care. 2008;24(2):170-7.
- 66. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. PharmacoEconomics. 2008;26(9):753-67.
- 67. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ. 2009;338:b1147.
- 68. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. J Clin Epidemiol. 2009;62(8):857-64.
- 69. Eli Lilly and Company. Tabular Listing of All Clinical Studies Dulaglutide. 2013.
- 70. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT01126580 H9X-MC-GBDC (AWARD-3). 2014.
- 71. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht NCT01126580 H9X-MC-GBDC (AWARD-3). 2014.
- 72. EU Clinical Trials Register. Registerbericht NCT01126580 H9X-MC-GBDC (AWARD-3). 2014.
- 73. Umpierrez G, Povedano ST, Manghi FP, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). Diabetes care. 2014;37(8):2168-76.
- 74. Kurth B-M. Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). 2012.

- 75. Rathmann W, Scheidt-Nave C, Roden M, Herder C. Type 2 diabetes: prevalence and relevance of genetic and acquired factors for its prediction. Deutsches Arzteblatt international. 2013;110(19):331-7.
- 76. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. Qualitätssicherungsbericht 2012 Disease-Management-Programme in Nordrhein. 2012.
- 77. Eli Lilly and Company. Protocol H9X-MC-GBDC. 2010.
- 78. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2012. Diabetes care. 2012;35 Suppl 1:S4-S10.

### 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):

Date	nbankname	EMBASE		
Such	oberfläche Ovid			
Datu	m der Suche	08.12.2010		
Zeits	egment	1980 to 2010 week 50		
Such	filter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quello minimizing difference between sensitivity and specificity	e <sup>17</sup> ] – Strategy	
#	Suchbegriffe		Ergebnis	
1	Meglitinide/		848	
2	Nateglinide/		1686	
3	Repaglinide/		2118	
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.		1069	
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.		32	
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.		2854	
7	or/1-6		3467	
8	Diabetes mellitus/	Diabetes mellitus/		
9	Non Insulin deper	ndent Diabetes mellitus/	91081	
10	(diabet* or niddm	or t2dm).ab,ti.	379777	
11	or/8-10	or/8-10		
12	(random* or double-blind*).tw.		650136	
13	placebo*.mp.		243550	
14	or/12-13		773621	
15	and/7,11,14		719	

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank "Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein

Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname		Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)	
Suchoberfläche		DIMDI	
Datum der Suche		01.12.2014	
Zeitsegment		1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter		keiner	
#a	Suchbegriffe		Ergebnis
2	CCTR93 810.321		810.321
3	FT=DULAGLUTID#		9
4	FT=TRULICITY?		0
5	FT=(LY2189265 OR LY-2189265)		5
6	3 TO 5		12
7	CT=DIABETES MELLITUS, TYPE 2		7.777
8	CT=DIABETES MELLITUS, TYPE II 7.796		
9	CT=DIABETES MELLITUS/QF=(DT; TH; TU) 1.096		
10	FT=(DIABETES?, # # # TYP# 2 OR DIABETES?, # # # TYP#2) 11.171		
11	FT=(DIABETES?, # # # TYP# II OR DIABETES?, # # # TYP#II) 680		
12	FT=(NON-INSULIN-DEPENDENT, DIABETES? # # # OR NONINSULIN-DEPENDENT, DIABETES? # # # OR NIDDM)  3.693		
13	FT=(ADULT-ONSET, DIABETES # # # OR MATURITY-ONSET, DIABETES? # # # OR SLOW-ONSET, DIABETES # # # OR KETOSIS-RESISTANT, DIABETES # # #)  67		
14	7 TO 13 13.225		13.225
15	6 AND 14 12		
16	15 AND LA=(ENGL;GERM) 12		
<sup>a</sup> Die Nummern der Suchschritte beziehen sich auf die volletändige Suchstrategie mit Suchschritt 1: Troffer in allen Deten			

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Die Nummern der Suchschritte beziehen sich auf die vollständige Suchstrategie mit Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 50.390.934 Hits)

banken (CCTR93; ME60; EM74: 50.390.934 Hits)

Datenbankname		Medline (ME60)		
Suchoberfläche		DIMDI		
Datum der Suche		01.12.2014		
Zeitse	gment	1960 bis Datum der Suche		
Suchfi	lter	keiner		
# <sup>a</sup>	Suchbegriffe		Ergebnis	
17	ME60		24.320.822	
18	FT=DULAGLUTIC	0#	29	
19	FT=TRULICITY?		1	
20	FT=(LY2189265 O	R LY-2189265)	8	
21	18 TO 20 29		29	
22	CT=DIABETES MELLITUS, TYPE 2 85.		85.523	
23	CT=DIABETES MELLITUS, TYPE II 85.523		85.523	
24	CT=DIABETES MELLITUS/QF=(DT;TH;TU) 23.693		23.693	
25	FT=(DIABETES?, # # # TYP# 2 OR DIABETES?, # # # TYP#2) 112.544		112.544	
26	FT=(DIABETES?, # # # TYP# II OR DIABETES?, # # # TYP#II) 6.843		6.843	
27	FT=(NON-INSULIN-DEPENDENT, DIABETES? # # # OR NONINSULIN-DEPENDENT, DIABETES? # # # OR NIDDM) 12.167		12.167	
28	FT=(ADULT-ONSET, DIABETES # # # OR MATURITY-ONSET, DIABETES? # # # OR SLOW-ONSET, DIABETES # # # OR KETOSIS-RESISTANT, DIABETES # # #)			
29	22 TO 28 140.570		140.570	
30	21 AND 29		29	
31	30 AND LA=(ENGL;GERM) 29		29	
<sup>a</sup> Die Nummern der Suchschritte beziehen sich auf die vollständige Suchstrategie mit Suchschritt 1: Treffer in allen Daten-				

Datenbankname		Embase (EM74)	
Suchoberfläche		DIMDI	
Datum der Suche		01.12.2014	
Zeitsegment		1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>18</sup> ]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#ª	Suchbegriffe		Ergebnis
32	EM74		25.259.791
33	CT=DULAGLUTID# 1		1

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank "Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Daten	bankname	Embase (EM74)		
Suchoberfläche		DIMDI		
Datum der Suche		01.12.2014		
Zeitsegment		1974 bis Datum der Suche		
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle 18] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity		
# <sup>a</sup>	Suchbegriffe		Ergebnis	
34	CT=DULAGLUTII	DE	146	
35	CT=LY2189265		146	
36	TE=DULAGLUTII	DE	83	
37	FT=DULAGLUTIE	D#	136	
38	FT=TRULICITY?		2	
39	FT=(LY2189265 O	R LY-2189265)	65	
40	33 TO 39		164	
41	CT=DIABETES M	ELLITUS TYPE 2	150.470	
42	CT=DIABETES M	ELLITUS TYPE II	150.470	
43	CT=DIABETES M	ELLITUS, TYPE 2	150.470	
44	CT=DIABETES M	ELLITUS, TYPE II	150.470	
45	CT=DIABETES TYPE 2 150.470		150.470	
46	CT=DIABETES TYPE II 150.470		150.470	
47	CT=DIABETES MELLITUS/QF=(DT;TH) 4		41.930	
48	CT=DIABETES/QF=(DT;TH) 41.93		41.930	
49	FT=(DIABETES?, # # # TYP# 2 OR DIABETES?, # # # TYP#2) 106.812		106.812	
50	FT=(DIABETES?,	# # # TYP# II OR DIABETES?, # # # TYP#II)	10.247	
51	FT=(NON-INSULIN-DEPENDENT, DIABETES? # # # OR NONINSULIN-DEPENDENT, DIABETES? # # # OR INSULIN-INDEPENDENT, DIABETES # # OR NIDDM)  152.790		152.790	
52	FT=(ADULT-ONSET, DIABETES # # # OR MATURITY-ONSET, DIABETES? # # # OR SLOW-ONSET, DIABETES # # # OR KETOSIS-RESISTANT, DIABETES # # #)		2.954	
53	41 TO 52		215.029	
54	40 AND 53		159	
55	CT=CLINICAL TR	IAL, CONTROLLED	198.630	
56	CT=CONTROLLE	D TRIAL, RANDOMIZED	361.947	
57	CT=RANDOMIZE	D CONTROLLED TRIAL	361.947	
58	CT=OPEN STUDY 17.722		17.722	
59	CT=OPEN-LABEL	STUDY	17.722	
60	CT=CLINICAL TR	IALS, PHASE II AS TOPIC	12.091	
61	CT=CLINICAL TR	IALS, PHASE III AS TOPIC	12.430	
62	CT=CLINICAL TR	IALS, PHASE IV AS TOPIC	476	
63	CT=CLINICAL TR	IAL,PHASE 2	44.738	
64	CT=CLINICAL TR	IAL,PHASE 3	18.857	
65	CT=CLINICAL TR	IAL,PHASE 4	1.686	

Daten	bankname	Embase (EM74)	
Suchoberfläche		DIMDI	
Datum der Suche		01.12.2014	
Zeitsegment		1974 bis Datum der Suche	
Suchfi	ilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle 18]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
# <sup>a</sup>	Suchbegriffe		Ergebnis
66	CT=CLINICAL TR	IALS, PHASE II	12.091
67	CT=CLINICAL TR	IALS, PHASE III	12.430
68	CT=CLINICAL TR		476
69	CT=CLINICAL TR PHASE 2 OR PHASE	IAL# AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR	4.299
70	FT=TRIAL# AND ( PHASE 4)/SAME S	(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR	105.868
71	PHASE 4)/SAME S		53.499
72	FT=(RANDOM? O OPEN-LABEL? OF	R CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR R OPEN STUD?)	5.453.644
73	(60 TO 71) AND 72	2	71.250
74	(55 TO 59) OR 73		461.905
75	RANDOM?/(TI;AB	3)	935.135
76	PLACEBO?/(TI;AE	3;CT)	337.668
77	DOUBLE-BLIND?	/(TI;AB)	152.697
78	75 TO 77		1.147.655
79	54 AND 74		64
80	54 AND 78		106
81	79 OR 80		112
82	81 NOT SU=MEDI	LINE	109
83	82 AND LA=(ENG	L;GERM)	108
84	CCTR93; ME60; El	M74	50.390.934
85	16 OR 31 OR 83		149
86	check duplicates: ur	nique in s=85	129
87	83 AND 86		88
<sup>a</sup> Die N	Nummern der Suchschr	itte beziehen sich auf die vollständige Suchstrategie mit Suchschritt 1: Treffer i	n allen Daten-

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Die Nummern der Suchschritte beziehen sich auf die vollständige Suchstrategie mit Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 50.390.934 Hits)

### 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:

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(Dulaglutide OR LY2189265) [Interventions] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	19

Studienregister	WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(Dulaglutide OR LY2189265) [Suchschlitz]
Treffer	38
Treffer nach Dublikatent- fernung	12

Studienregister	clinicaltrials.eu
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	(Dulaglutide OR LY2189265) [Suchschlitz]
Treffer	11
Treffer nach Dublikatent- fernung	0

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	01.12.2014
Suchstrategie	Dulaglutide [Textfelder] OR LY2189265 [Textfelder] Dulaglutide [Product name/code] OR LY2189265 [Product name/code] OR Dulaglutide [Active Substance] OR LY2189265 [Active Substance] OR Dulaglutide [Title] OR LY2189265 [Title] AND Phase II, III, IV
Treffer	4
Treffer nach Dublikatent- fernung	0

Nach Dublikatentfernung verbleiben insgesamt 31 Treffer, wovon 30 ausgeschlossen werden.

## 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

Nr. Referenz der ausgeschlossenen Publikation	Ausschlussgrund	
EMBASE		
Nicht zutreffend.		
Medline		
Nicht zutreffend.		
Cochrane Central Register of Controlled Trials		
Nicht zutreffend.		

### 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

Nr.	Stu- dien-bezeichnun g	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
Clinic	Clinical Trials.GOV*			
1	H9X-CR-GBDK NCT01648582	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus. 29-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT016485	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff/Insulin glargin + Metformin + Sulfonylharnstoff) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)	
		<u>82</u>	Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)	
2	H9X-JE-GBCG NCT01644500	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus. 22-8-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT016445	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)	
3	H9X-JE-GBCZ NCT01001104	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2189265 in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. 5-4-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001104	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Studiendauer zu kurz. (A6)	
4	H9X-JE-GBDP NCT01558271	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. 22-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558271	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo oder Liraglutid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)	
5	H9X-JE-GBDQ NCT01468181	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. 14-4-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468181	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Sulfonylharnstoff/Biguanid/Thiazolidinedio ne/alpha-Glukosidase-Inhibitor/Glinide) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)  Es handelt sich um eine nicht-randomisierte	
			Studie. (A5)	
6	H9X-JE-GBDY NCT01584232	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. 14-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584232	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Sulfonylharnstoff + Biguanid (750-1.500 mg))/Insulin glargin + Sulfonylharnstoff + Bigua nid (750-1.500 mg)) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)	

Nr.	Stu- dien-bezeichnun g	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	H9X-MC-GBCJ EGO NCT00630825	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study of Dose Titration of LY2189265 in Overweight Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 9-12-2009. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT006308 25	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Die Studiendauer ist zu kurz. (A6)
8	H9X-MC-GBCK NCT00791479	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. 25-10-2010. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00791479	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/ Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Studiendauer zu kurz. (A6)
9	H9X-MC-GBDA AWARD-1 NCT01064687	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 14-6-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT010646 87	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Exenatid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
10	H9X-MC-GBDD AWARD-4 NCT01191268	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-4). 3-10-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT011912	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglu- (Dulaglu- tid + Lispro ±Metformin/Glargin + Lispro ±Metf ormin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
11	H9X-MC-GBDB AWARD-2 NCT01075282	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2). 22-1-2013. <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075282">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075282</a>	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid+Glimepirid+Metformin/Insulin glargin+Glimepirid+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
12	H9X-MC-GBDE AWARD-6 NCT01624259	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing the Effect of Dulaglutide With Liraglutide in Type 2 Diabetes. 3-10-2014. <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624259">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624259</a>	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Metformin/Liraglutid + Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
13	H9X-MC-GBDG AWARD-8 NCT01769378	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: Study of How Dulaglutide Compares to Placebo in Participants With Type 2 Diabetes Who Are Also on Sulfonylurea Therapy (AWARD-8). 22-8-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769378	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Glimepirid/Placebo + Glimepirid) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)
14	H9X-MC-GBDJ REWIND NCT01394952	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND). 8-9-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT013949 52	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)
15	H9X-MC-GBDN NCT01149421	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study of the Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate in Type 2 Diabetes. 12-1-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT011494 21	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)

H9X-MC-GBDX AWARD-7   NCT01621178   Eli Lilly and Company, ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Dulaglutide With Insulin Glargine on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes (T2D) and Moderate or Severe Chronic Kidney Disease (CKD). 14-11-2014. http://clinicalTrials.gov/show/NCT016211 78   H9X-MC-GBDI AWARD-9   NCT02152371   Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 1 Diabetes. 14-11-2014. http://clinicalTrials.gov/show/NCT021523 1   Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)   Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7   Methods of the patic (A2/A3)   Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)   Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7   Methods of the patic (A2/A3)   Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7   Methods of the patic (A2/A3)   Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7   Methods of the patic (A2/A3)   Methods of the patic (A	Nr.	Stu- dien-bezeichnun g	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type II Diabetes. 14-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT021523 71  18	16	AWARD-7	A Study Comparing Dulaglutide With Insulin Glargine on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes (T2D) and Moderate or Severe Chronic Kidney Disease (CKD). 14-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT016211	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Studie laufend, keine Ergebnisse verfügbar. (A7)
B	17	AWARD-9	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type II Diabetes. 14-11-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT021523	lin glargin+Metformin/Placebo+Insulin glargin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
H9X-EW-GBDL NCT01667900   Study of Dulaglutide in Chinese Participants. 15-8-2012.	18	AWARD-5	Corporation Tessella Inc.Berry Consultants. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. 9-8-2012. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT007344	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid+Metformin/Sitagliptin+Metformin) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger
Study of Dulaglutide in Chinese Participants. 15-8-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx? TrialID=NCT01667900  H9X-EW-GBDM NCT01215968  NCT01215968  Pli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of LY2189265 on the Speed at Which Food and Drink Leaves the Stomach in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 10-5-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx? TrialID=NCT01215968  Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)  Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo mit begleitender O-AM-Monotherapie) entspricht nicht Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/Zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)  Studiendauer zu kurz. (A6) Stu	Intern	ational Clinical Tria	ls Registry Platform (WHO)*	
Study to Evaluate the Effect of LY2189265 on the Speed at Which Food and Drink Leaves the Stomach in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 10-5-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx? TrialID=NCT01215968  21 H9X-EW-GBDO NCT01253304  Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)  Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)  Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A Intervention (Dulaglutid) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)  Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Einschlusskritieren. (A2/A3)  Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte	19		Study of Dulaglutide in Chinese Participants. 15-8-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?	(Dulaglutid/Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5)
NCT01253304  Single Dose Study of LY2189265 in Subjects With Varying Degrees of Hepatic (Liver) Impairment. 12-1-2010. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?</a> TrialID=NCT01253304  Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A Intervention (Dulaglutid) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)  Phase-I-Studie, einarmig. (A5)  Es handelt sich um eine nicht-randomisierte	20		Study to Evaluate the Effect of LY2189265 on the Speed at Which Food and Drink Leaves the Stomach in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 10-5-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?	tid/Placebo mit begleitender O- AM-Monotherapie) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5)
	21		Single Dose Study of LY2189265 in Subjects With Varying Degrees of Hepatic (Liver) Impairment. 12-1-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?	Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
Studiendauer zu kurz. (A6)				Studie. (A5)

Nr.	Stu- dien-bezeichnun g	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
22	H9X-MC-GBCI NCT01300260	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: Effect of LY2189265 on Insulin Secretion in Response to Intravenous Glucose. 2-3-2011. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?</a> TrialID=NCT01300260	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid/ Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase I Studie einermig (A5)
			Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)
23	H9X-MC-GBCO NCT01324388	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study of the Effect of LY2189265 on Two Blood Pressure Drugs. 25-3-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx? TrialID=NCT01324388	Intervention/Vergleichsintervention (Dulaglutid + Metoprolol oder Lisinopril/Lisinopril + Placebo) entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
			Phase-I-Studie, einarmig. (A5)
			Studiendauer zu kurz. (A6)
24	H9X-MC-GBCP NCT01250834	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: LY2189265 and Atorvastatin Interaction	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1)
		Study. 29-11-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx? TrialID=NCT01250834	Intervention (Dulaglutid + Atorvastatin) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
			Phase-I-Studie, einarmig (A5)
			Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5)
			Studiendauer zu kurz. (A6)
25	H9X-MC-GBCQ NCT01458210	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study of the Effect of Dulaglutide on How the Body Handles Oral Contraceptive in Healthy Female Participants. 19-10-2011. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458210">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458210</a>	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1)
			Intervention (Dulaglutid + Ortho-Cyclen) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
			Phase-I-Studie, einarmig. (A5)
			Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5)
			Studiendauer zu kurz. (A6)
26	H9X-MC-GBCR NCT01436201	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study of the Effect of Dulaglutide on How	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1)
		Body Handles Digoxin in Healthy Participants. 15-9-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx? TrialID=NCT01436201	Intervention (Dulaglutid + Digoxin) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)
			Phase-I-Studie, einarmig. (A5)
			Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5)
			Studiendauer zu kurz. (A6)

Nr.	Stu- dien-bezeichnun g	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund	
27	H9X-MC-GBCS NCT01432938	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study of the Effect of Dulaglutide on the Action of Warfarin in Healthy Participants. 9-9-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx? TrialID=NCT01432938	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid +Warfarin) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5)	
28	H9X-MC-GBDR NCT01301092	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study to Compare the Concentrations of LY2189265 After Different Methods of Administration to Healthy Volunteers. 18-2-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx? TrialID=NCT01301092	Studiendauer zu kurz. (A6)  Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1)  Die Studie enthält die falsche Intervention (Dulaglutid) und keine Vergleichsintervention. (A2/A3)  Phase-I-Studie, einarmig. (A5)  Studiendauer zu kurz. (A6)	
29	H9X-MC-GBDT NCT01524770	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study to Compare the Effect of Giving Dulaglutide Using an Auto-injector Versus a Manual Syringe. 31-1-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01524770">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01524770</a>	Studienpopulation entspricht nicht Studienpopulation gem. Einschlusskritieren. (A1) Intervention (Dulaglutid) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3) Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Studiendauer zu kurz. (A6)	
30	H9X-MC-GBDW NCT01408888	Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes. 8-2-2011. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx? TrialID=NCT01408888	Intervention (Dulaglutid + Sitagliptin) und keine Vergleichsintervention entspricht nicht Intervention/zweckmäßiger Vergleichstherapie. (A2/A3)  Phase-I-Studie, einarmig. (A5) Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. (A5)  Studiendauer zu kurz. (A6)	
EU C	linical Trials Register	*		
-	-	-	-	
Phari	nNet.Bund*			
-	-	-	-	
Beder Clinic EU C Intern Pharr	*Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.  Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:  Clinical Trials.GOV: Last updated  EU Clinical Trials Register: Start Date  International Clinical Trials Registry Platform WHO: Daten Registration  PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesbehörde			
	A: Ausschlussgrund Zur Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien s. Tabelle 4-2.			

### 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 4-83 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 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie H9X-MC-GBDC

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel (26 Wo.):
		Veränderung (vom Ausgangswert) des HbA <sub>1c</sub> -Wert-Wertes zum Zeitpunkt 26 Wo. bei einer Behandlung mit einmal wöchentlich 1,5 mg subkutan injiziertem Dula verglichen mit Met bei Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM).
		Sekundäre Ziele (26 Wo.):
		Vergleich der glykämischen Kontrolle gemessen an der Veränderung des HbA <sub>1c</sub> -Wert-Wertes (vom Ausgangswert) zum Zeitpunkt 26 Wo. zwischen einer Behandlung mit Dula (1,5 mg und 0,75 mg) und Met. Es soll gezeigt werden:
		<ul> <li>Überlegenheit Dula 1,5 mg gegenüber Met</li> <li>Nicht-Unterlegenheit Dula 0,75 mg gegenüber Met</li> <li>Überlegenheit Dula 0,75 mg gegenüber Met</li> </ul>
		Weitere Sekundäre Ziele (26, 52 Wo.):
		Vergleich der Effektivität von Dula (1,5 mg und 0,75 mg) und Met (26 und 52 Wo.):
		HbA <sub>1c</sub> -Wert
		• FSG
		<ul> <li>8-point SMBG</li> <li>Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt; 7 % und ≤ 6,5 %</li> </ul>
		• Glucagon (nur 52 und 78 Wo.)
		HOMA2-%B und HOMA2-%S
		Vergleich der PROs von 1,5 mg Dula, 0,75 mg Dula und Met (26 und 52 Wo.):
		APPADL IW-SP
		• DTSQs
		<ul><li>DTSQc</li><li>DSC-r</li></ul>
		Vergleich der Sicherheit von 1,5 mg Dula, 0,75 mg Dula und Met (26 und 52 Wo.):
		Körpergewicht
		• BMI
		Kardiovaskuläre Ereignisse
		• EKG
		Herzfrequenz

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	Methoden	Blutdruck     HDL-C     LDL-C     Triglyceride     Pankreas- und schilddrüsenbezogene Sicherheit     Hypoglykämien     Immunsystembezogene Sicherheit (ADA)
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert Zuteilungsverhältnis 1:1:1 Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer Verblindung: doppelt verblindet Studienhorizont: 52 Wo.; primäres Ziel bis Wo. 26 Design: parallel Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokolländerungen Es wurden nur relevante Änderungen aufgelistet, die einen unmittelbaren Bezug zu der Fragestellung haben (Design (z.B. Intervention, cross-over), Fallzahl, Studienhorizont, Ergebnisse, Einschlusskriterien).  • "Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions section" wurden ergänzt durch die European Union Clinical Trial Directive 2001/20/EC mit Unterstützung der European Market Authorization Application  • Korrektur durchgeführt in der primären Ergebnis- und der Methodik Sektion in Verbindung mit der Form des Gatekeeping-Verfahrens  • Patienten, die nach der zufälligen Anordnung nicht alle Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme erfüllten, wurden als versehentlich eingetragene Patienten betrachtet.  • Geringfügige Änderung der Definition der Ereignisse, welche als Pankreatitis eingestuft wurden  Veränderungen gegenüber den vorgeplanten Analysen "Statistical Analysis Plan (SAP)":  • Keine Zusammenfassung der QTcF Daten zu LV30
4	Probanden / Patienten	Voraussetzung für die Studienpopulation: Adulte Patienten mit T2DM, die unter OAM-Therapie nicht ausreichend glykämisch kontrolliert waren.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<ol> <li>Einschlusskriterien:         <ol> <li>T2DM seit ≥ 3 Monaten und ≤ 5 Jahren vor Studieneintritt, basierend auf den Krankheitsdiagnostik Kriterien (World Health Organization (WHO)) Klassifikation</li> <li>Behandlungsnaiv, nicht optimal kontrolliert mit Diät und körperlicher Betätigung und/oder OAM als Monotherapie. Patienten mit einer OAM Monotherapie müssen auf eine Dosis ≤ 50 % der empfohlenen täglichen Maximaldosis (national) für ≥ 3 Monate bei V1 eingestellt sein</li> <li>Fähigkeit und Willen eine Dosis von 1.500 mg/d bis zu 2.000 mg/d an Met zu tolerieren</li> </ol> </li> <li>HbA<sub>1c</sub>-Wert ≥ 6.5 % bis ≤ 9.5 % beim zentralen Labortest bei V1</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		5) Männer und nichtschwangere Frauen ≥ 18 Jahre
		Gebärfähige Frauen mussten:  a) einen negativen Serum-Schwangerschaftstest zu V1 nachweisen  b) und das Einverständnis zu einer sicheren Empfängnisverhütung für die Studiendauer und für einem Monat nach letzter Dosisverabreichung geben und
		<ul> <li>6) stabiles Gewicht (± 5 %) ≥ 3 Monate vor dem Screening bei V1</li> <li>7) BMI zwischen 23 und 45 kg/m²</li> <li>8) Fähigkeit und Willen Studienpräparate einmal wöchentlich zu injizieren (Dula oder Placebo)</li> <li>a) Nach der Meinung des Arztes motiviert, fähig und willens sein:  SMBG-Test durchzuführen</li> <li>b) selbständiges subkutanes Injizieren (Sehbeeinträchtigte oder körperlich beeinträchtigte Patienten benötigten eine geschulte, Person, die die Studienmedikation injizierte) zu erlernen und</li> <li>c) ein Studientagebuch zu führen.</li> <li>9) schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie nach Vorgaben der lokalen Bestimmungen und der Ethical Review Board (ERB) Studienseite.</li> </ul>
		Ausschlusskriterien:
		<ol> <li>Typ 1 Diabetes mellitus</li> <li>Vorangegangene dauerhafte Behandlung mit Insulin (Patienten, die kurzzeitig vor mehr als 3 Monaten mit Insulin bei akuten Gegebenheiten behandelt wurden, dürfen teilnehmen) oder Behandlung mit GLP1-Rezeptoren-Agonisten (z.B. Exenatide oder Liraglutide) in den 3 Monaten vor dem V1</li> </ol>
		<ol> <li>eine oder mehr Episoden der Ketoazidose oder des hyperosmolaren Komas, welches einen Klinikaufenthalt in den 6 Monaten vor dem V1 nach sich zog</li> <li>Einnahme rezeptpflichtiger bzw. –freier Medikationen für einen Gewichtsverlust innerhalb der letzten</li> </ol>
		<ul> <li>3 Monate vor dem V1.</li> <li>5) Therapie mit Thiazolidindion (TZD) in den 3 Monaten vor dem V1</li> </ul>
		6) Chronische (≥ 14 Tage) systematische Glucocorticoid Therapie (außer topisch, intraokular, intranasal oder inhalierte Präparate) oder erhielten eine solche Therapie innerhalb der 4 Wochen vor dem V1
		7) Patienten, die eine bekannte klinisch signifikante Gastroparese (schwere diabetische Gastroparese oder Obstipation des Magenausgangs) oder eine Magenby- passoperation hatten oder dauerhaft Medikamente, die die gastrointestinale Motilität beeinflussen einnehmen.
		8) Patienten, die innerhalb von 2 Monaten vor der Selektionsphase (V1) eine der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen aufwiesen:
		<ul> <li>a) Herzinsuffizienz nach New York Heart Association (NYHA) III oder IV Klassifizierung</li> <li>b) akuter Myokardinfarkt</li> <li>c) Zerebrovaskuläres Ereignis (Schlaganfall)</li> </ul>
		9) Akute oder chronische Hepatitis, Anzeichen oder Symptome jeglicher Leberkrankheiten, oder > 3-fach höheres Niveau der Alanin-Transaminase (ALT) als normal. Patienten mit nicht alkoholbedingter Fettleber

<b>Item</b> <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	sind berechtigt zur Teilnahme  10) Patienten, die Anzeichen und Symptome einer chronischen, einer akuten idiopathischen Pankreatitis zeigten oder bei denen in der Vergangenheit irgendeine Form einer Pankreatitis diagnostiziert wurde.  11) Serumkreatinin ≥ 1.5 mg/dL (Männer), ≥ 1.4 mg/dL (Frauen) oder CrCl < 60 mL/min.  12) Patienten, die nach Meinung des Studienarztes endokrine Auffälligkeiten (Thyreotoxikose, adrenale Krise) aufwiesen.  13) Anzeichen einer signifikanten oder aktiven autoimmunen Abnormalie (z.B. Lupus, rheumatoide Arthritis)  14) Serumcalcitonin ≥ 20 pg/mL beim V1  15) Selbst oder in der Familienhistorie medulläre  C-Zell-Hyperplasie, zentrale Hyperplasie, Karzinom (einschließlich sporadischer familiärer oder Teil des MEN 2A oder 2B Syndroms)  16) Selbst oder in der Familienhistorie Typ 2A oder 2B multiple endokrine Neoplasie in Abwesenheit einer bekannten medullären C-Zell-Läsion. Ausnahme von dieser Exklusion für Patienten, die negativ auf protoonkogene Mutation getestet wurden.  17) Jegliche Umstände, die nicht in dieser Sektion gelistet sind, aber eine Kontraindikation zu Dula oder Met sind.  18) Transplantierte Organe (korneale Transplantate erlaubt)  19) Aktive oder unbehandelte Malignome, oder in der Genesung von einem klinischen signifikanten Malignom (anders als grundlegende oder schuppenartige Hautzellenkrebs, in situ Karzinome des Zervixs, oder in situ Prostatakrebs) für < 5 Jahre.  20) Andere Umstände (wie bekannte Drogen- bzw. Alkoholabhängigkeit oder psychiatrische Erkrankungen) welche, laut Arzt, den Patienten daran hindern könnten dem Protokoll zu folgen oder es abzuschließen.  21) Jegliche hämatologische Gegebenheiten, welche die HbA <sub>1c</sub> -Wert-Messungen überlagern könnten (z.B. hämolytische Anämien, Sichelzellenkrankheit)  22) Behandlungspersonal, das der Studie nahesteht und/oder deren unmittelbare Familienmitglieder sind. Unmittelbare Familienmitglieder sind Ehepartner, Eltern, Kinder, Geschwister, unabhängig davon ob biologisch oder adoptiert.  23) Mitarbeiter von Eli Lilly
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 101 Studienzentren in 19 Ländern (Argentinien, Brasilien, Kanada, Kroatien, Tschechien, Finnland, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Deutschland, Indien, Südkorea, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Slowakei, Südafrika, Spanien, USA)
5	Interventionen	Alle Gruppen  • Screening: V1; Patientenselektion nach den Ein-

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	schlusskriterien (siehe Item 4a), Unterzeichnung ICF; Ernährungsberatung; Erklärung zur generellen Diabe- tesbehandlung; Absetzen der OAM  • Lead-in-Phase: 2 Wochen, Patienten durch IVRS einer der 3 Behandlungsgruppen zugewiesen bei V2
		Dula 0,75 mg
		Behandlungsphase 52 Wo., doppelt verblindet, Dula 0,75 mg als einmal wöchentliche subkutane Injektion, zusätzlich einmal täglich orales Placebopräparat  Follow-Up-Phase, (30 Tage nach dem letzten Visit des Patienten, last visit, LV30)  Dula 1,5 mg  Behandlungsphase 52 Wo., doppelt verblindet, Dula 1,5 mg als einmal wöchentliche subkutane Injektion, zusätzlich einmal täglich orales Placebopräparat  Follow-Up-Phase, (30 Tage nach dem letzten Visit des Patienten, last visit, LV30)  Metformin 2.000 mg
		Behandlungsphase 52 Wo., doppelt verblindet beginnende Met Dosis: 500 mg/Tag bis zu V4 Erreichen der Maximaldosis von 2.000 mg/Tag. Bei Unverträglichkeit wurde eine Reduktion auf die Minimaldosis von 1.500 mg/Tag zu V4 erlaubt.  Zusätzlich einmal wöchentliche Placeboinjektion (s. c.)  Follow-Up-Phase, (30 Tage nach dem letzten Visit des Patienten, last visit, LV30)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungs- instrumenten	Primäres Ziel (26 Wo.):  Effekt einer wöchentlich subkutanen Injektion von Dula (1,5 mg) im Vergleich zu Met auf eine HbA <sub>1c</sub> -Wert-Veränderung vom Ausgangswert nach 26 Wo. bei Patienten mit T2DM. Die Nicht-Unterlegenheit von Dula (1,5 mg) bezogen auf Met für HbA <sub>1c</sub> -Wert-Veränderung wird demonstriert, wenn die obere Grenze des 2-seitigen 95 %-Konfidenzintervalls für Dula gegenüber Met unter der Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 0,4 % liegt.
		Sekundäre Ziele (26 Wo.):
		Veränderung des HbA <sub>1c</sub> -Wert-Wertes (vom Ausgangswert) nach 26 Wo. zwischen einer Behandlung mit Dula (1,5 mg und 0,75 mg) und Met. Es soll gezeigt werden:
		<ul> <li>Überlegenheit von Dula 1,5 mg gegenüber Met</li> <li>Nicht-Überlegenheit von Dula 0,75 mg gegenüber Met</li> <li>Überlegenheit von Dula 0,75 mg gegenüber Met</li> </ul>
		Weitere Sekundäre Ziele (26, 52 Wo.):
		Vergleich zwischen Dula (1,5 mg und 0,75 mg) und Metformin (26, 52 Wochen):
		<ul> <li>HbA<sub>1c</sub>-Wert-Wert Veränderung (52 Wo.)</li> <li>FSG</li> <li>Prozentsatz der Patienten, die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert-Wert &lt; 7.0 % oder ≤ 6.5 % erreicht haben</li> <li>8-point-SMBG-Profile</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		überarbeitetes HOMA2-%B und HOMA2-%S
		Vergleich zwischen Dula (1,5 mg und 0,75 mg) und Met in Hinblick auf die PROs (26, 52 Wo.):
		<ul> <li>APPADL</li> <li>IW-SP</li> <li>Status; DTSQs und change; DTSQc</li> <li>DSC-r</li> </ul>
		Vergleich der Sicherheit von Dula (1,5 mg und 0,75 mg) gegenüber Met (26, 52 Wo.):
		<ul> <li>UE, Körpergewicht, BMI und Labortests</li> <li>Kardiovaskuläre Sicherheitsaspekte: EKG-Daten, Puls Rate, Blutdruck, und Lipid Profil</li> <li>Pankreas- und schilddrüsenbezogene Sicherheitsaspekte: adjudizierte Ereignisse akuter Pankreatitis, pankreatische Enzyme, Serumcalcitonin</li> <li>Immunsystembezogene Sicherheitsaspekte: Dula Anti-Drug Antibody Titer und immunsystembezogene UE</li> <li>Glykämische Sicherheitsaspekte: selbst-berichtete hypoglykämische Ereignisse, (Rate und Inzidenz dokumentierter, symptomatischer, asymptomatischer, schwerer, nächtlicher und wahrscheinlich symptomatischer Hypoglykämie)</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b, sonst nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um eine Nicht-Unterlegenheit von Dula 1,5 mg gegenüber Met mit einer 90 % Power zu zeigen, wurden 251 Patienten pro Behandlungsarm benötigt Nichtunterlegenheitsschwelle von 0,4 % SD von 1,3 %, ein zweiseitiges 0,05 Signifikanzniveau, 11 % <i>Drop-Out</i> zur Wo. 26.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienab-	<b>Zwischenanalysen</b> Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
	bruch	Vorzeitiger Studienabbruch:
		Abbruchregelungen für Patienten:
		Die Kriterien für die Aufnahme in die Studie mussten jederzeit explizit eingehalten werden. Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, jedoch trotzdem in die Studie aufgenommen wurden, mussten die Behandlung beenden, konnten aber weiterhin an der Studie zur Bereitstellung von Follow-Up Daten für die gesamte Intention-To-Treat (ITT) Population teilnehmen.
		Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch:  • Einschreibung in andere Studien, die Off-Label Gebrauch einer Studienmedikation oder eines Devices, oder in ein medizinisches Forschungs- projekt, das wissenschaftlich oder medizinisch nicht mit dieser Studie vereinbar war • Eintreten eines Ausschlusskriteriums 1, 12, 19,

<b>Item</b> <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul> <li>20, 22, 23, oder 24, oder nach Aufnahme entstanden</li> <li>Schwangerschaft</li> <li>Entscheidung des Arztes (aufgrund von SUE oder klinisch relevanten Laborparametern)</li> <li>Patient oder begleitender Arzt erbittet Ausschluss aus Studie</li> <li>Medikation mit einem studienfremden GLP-1 Rezeptor Agonist, Patient besteht auf Fortführung dieser Medikation</li> <li>Notwendigkeit einer systematischen Glucocorticoidtherapie für mehr als 14 aufeinanderfolgende Tage (Ausnahme: topische, intraokulare oder intranasale Präparate)</li> <li>Arzt, Studienpersonal, oder Patient entblindet</li> <li>medzinische, Sicherheits-, regulatorische, gesetzliche Gründe oder Unvereinbarkeit mit der Guten Klinischen Praxis</li> </ul>
		Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Behandlung mit Dulaglutid Studienmedikation:  • Unverträglichkeit der Studienmedikation • akute Pankreatitis • akute Hepatitis oder Laborwerte, die Leberuntersuchungen erfordern würden • schwere Nierenerkrankungen oder Nierenerkrankungen im Endstadium (CrCl < 30 mL/min) • Anstieg des Serumcalcitoninwertes um ≥ 50 % vom Mittel des Ausgangs- und Screeningwertes und einem gleichzeitigen Absolutwert von > 35 pg/mL. Patienten, die einen Anstieg des Serumcalcitoninwertes um ≥ 50 % vom Mittel des Ausgangs- und Screeningwertes und einen Absolutwert von ≥ 20 pg/mL aber ≤ 35 pg/ml wurde die Behandlung mit der Studienmedikation nur abgebrochen, wenn der Wert einen Monat später weiter anstieg, bei stabilem oder fallendem Endwert konnten die Patienten die Studie entsprechend dem Protokoll fortsetzen • Behandlung mit oralem Studienpräparat sollte vor oder zum Zeitpunkt von radiologischen Untersuchungen, welche intravaskuläres Iod als Kontrastmittel verwenden, und für 48 Stunden nach der Prozedur ausgesetzt werden; Behandlung nur wiedereinstellen, wenn Nierenfunktion als normal befunden; bei renaler Störung und wenn Metformin länderspezifisch kontraindiziert ist, sollte orales Studienpräparat abgesetzt werden.  Ausschluss von Studienorten: Studienorte konnten jederzeit aus medizinischen, Sicherheits-, regulatorischen, gesetzlichen oder aus Gründen einer Unvereinbarkeit mit einer GCP ausgeschlossen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computerrandomisierung über ein Interaktives Voice Response-System (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Strata:  Länderzugehörigkeit Vorher / nicht unter OAM Therapie

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge ( <i>allocation concealment</i> )  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Übermittlung der Zuteilung Durch IVRS Allocation Concealment Methodenimmanent durch IVRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Durchführung der Zuteilung Zuteilung der Studienteilnehmer in Gruppen durch IVRS Aufnahme in die Studie Durch Prüfarzt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Verblindet b) Verblindet c) Verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Studienbericht Investigational Plan
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäres Ziel:  Veränderung des HbA <sub>1c</sub> -Wert-Wertes vom Ausgangswert bis zu Wo. 26:  • Last Observation Carried Forward (LOCF) Analyse, Kovarianzanalyse nach ANCOVA  sekundäre Ziele:  • Mixed-Model Repeated Measure (MMRM) Analyse, Restricted Maximum Likelihood (REML)  Studienpopulation  Intention-To-Treat Population (ITT): Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.  Per-Protocol Population (PP): Alle randomisierten Patienten, die die 26. Woche der Studie beendeten und eine Compliance mit der Studienmedikation über alle Visiten von mindestens 75 % hatten, ohne dass
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	erhebliche Protokollverletzungen aufgetreten sind  Subgruppenanalyse - HbA <sub>1c</sub> -Wert-Wert:  • Geschlecht • Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) • Ethnische Zugehörigkeit • Landeszugehörigkeit • Dauer der Diabetes zum Ausgangswert (< Mediandauer und ≥ Medianduration) • BMI zur Baseline (< Median und ≥ Median) • Vorherige Medikationsgruppe • Baseline HbA <sub>1c</sub> -Wert-Gruppe (≤ 8,5 % und > 8,5 %)  Subgruppenanalyse - Gewicht: • Geschlecht • Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) • Ethnische Zugehörigkeit • Landeszugehörigkeit

<b>Item</b> <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul> <li>Dauer der Diabetes zur Baseline (&lt; Mediandauer und ≥ Medianduration)</li> <li>BMI zur Baseline (&lt; Median und ≥ Median)</li> <li>Vorherige Medikationsgruppe</li> <li>Baseline HbA<sub>1c</sub>-Wert-Gruppe (≤ 8,5 % und &gt; 8,5 %)</li> </ul>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) $n=807$ Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: $n=270$ Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: $n=269$ Kontrollgruppe Met: $n=268$ b1) $n=701$ (beendet Wo. 26) Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: $n=242$ Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: $n=233$ Kontrollgruppe Met: $n=226$ b2) $n=651$ (beendet Wo. 52) Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: $n=233$ Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: $n=218$ Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: $n=220$ Kontrollgruppe Met: $n=213$ c) $n=807$
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Angaben bezogen auf 52 Wo. Studiendauer:  Interventionsgruppe Dula 0,75 mg: n = 52  8 Unerwünschte Ereignisse 19 Patientenentscheidung 4 Sponsorenentscheidung 1 Entscheidung des Arztes 1 Einschlusskriterien nicht erfüllt 3 Mangelnde Wirksamkeit 1 Protokollverletzung 13 Lost-to-Follow-Up 2 keine Compliance  Interventionsgruppe Dula 1,5 mg: n = 49  14 Unerwünschte Ereignisse 11 Patientenentscheidung 5 Sponsorenentscheidung 1 Entscheidung des Arztes 1 Einschlusskriterien nicht erfüllt 2 Mangelnde Wirksamkeit 15 Lost-to-Follow-Up  Kontrollgruppe Met: n = 55  12 Unerwünschte Ereignisse 14 Patientenentscheidung 7 Sponsorenentscheidung 2 Entscheidung des Arztes 2 Einschlusskriterien nicht erfüllt 4 Mangelnde Wirksamkeit 2 Protokollverletzungen 2 Potot-to-Follow-Up 3 keine Compliance
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienauf-	<ul> <li>geplanter erster randomisierter Patient: April 2010</li> <li>geplanter letzter Patient: Januar 2013</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	nahme der Probanden / Patienten und der Nachbe- obachtung	<ul> <li>tatsächlicher erster randomisierter Patient: 24. Mai 2010</li> <li>tatsächlicher letzter Patient: 19. Juni 2012</li> </ul>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

#### a: nach CONSORT 2010.

APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; ALT: Alanin-Transaminaselevel, ANCOVA: Analysis Of Covariance, BMI: Body Mass Index, bzw.: beziehungsweise, CrCl: Kreatinin Clearance, d. day, dL: Deziliter, Dula: Dulaglutid, DSC-r: Diabetes Symptom Checklist (revised version), DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, EKG: Elektrokardiogramm, ERB: ethics review board, FSG: Fasting Serum Glucose, GCP: Good Clinical Practice, GLP-1: Glucagon-like Peptide-1, HbA<sub>1c</sub>-Wert: glykyiertes Hämoglobin, HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol, HOMA2-%B: Homeostasis Model Assessment 2 Steady-State Beta (B)-Cell Function, HOMA2-%S: Homeostasis Model Assessment 2 Steady-State Insulin Sensitivity, ICF: Informed Consent Form, ITT: Intention-To-Treat Population, IVRS: Interactive-Voice-Response System IW-SP: Impact Of Weight On Self-Perception, LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol, LOCF: Last (Postbaseline)-Observation-Carried-Forward, LV30: 30 Days After Last Study Visit, MEN 2: Multiple Endokrine Neoplasie, Met: Metformin, mg: Milligramm, min: Minute, ml: Milliliter, MMRM: Mixed-Model Repeated Measure, NYHA: New York Heart Association, OAMs: orale antihyperglykämische Medikamente, pg: Picogramm, PP: Per-Protocol Population, PRO: Patient-Reported Outcome ,QTcF: Fridericia's correction for QT, REML: Restricted Maximum Likelihood, RET: Rearranged During Transfection, SAP: Statistical Analysis Plan, SUE: schwere unerwünschte Ereignisse, SD: Standard Abweichung, SMBG: 8-Point Self-Monitored Blood Glucose, T1DM: Typ 1 Diabetes Mellitus, T2DM: Typ 2 Diabetes Mellitus, TZD: Thiazolidindion, UE: unerwünschte Ereignis, V: Visit; WHO: World Health Organization, Wo.: Woche(n), z. B.: zum Beispiel

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

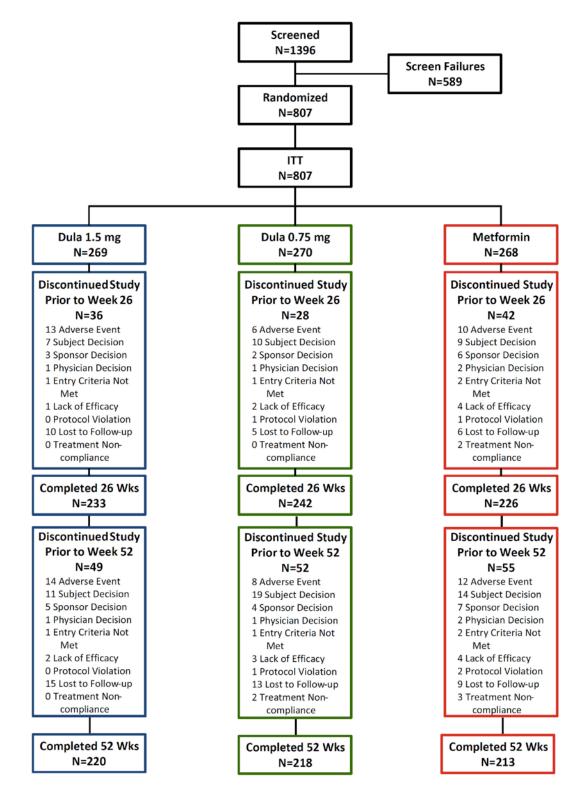


Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie H9X-MC-GBDC

### 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 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie H9X-MC-GBDC

**Studie: H9X-MC-GBDC** 

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (77)	A
Studienbericht (4)	В
Registerbericht (70)	С
A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:	

Verzerrungsaspekte auf Studienebene:
Einstufung als randomisierte Studie
<b>∑</b> ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
☐ <b>nein</b> → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien
Angaben zum Kriterium:
A Abschnitt 7: Investigational Plan, 7.1. Summary of Study Design A Abschnitt 9: Treatment, 9.3. Method of Assignment to Treatment
B Abschnitt 9: Investigational Plan, 9.1. Summary of Study Design B Abschnitt 9.4: Treatments, 9.4.3. Method of Assigning Patients to Treatment Groups C Abschnitt: Study Design
1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
⊠ ja □ unklar □ nein
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A Abschnitt 7: Investigational Plan, 7.1. Summary of Study Design A Abschnitt 9: Treatment, 9.3. Method of Assignment to Treatment
B Abschnitt 9: Investigational Plan, 9.1. Summary of Study Design B Abschnitt 9.4: Treatments, 9.4.3. Method of Assigning Patients to Treatment Groups
für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen
☐ ja ☐ unklar ☐ nein
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.	<u>für randomis</u>	<u>ierte Studien:</u> Ve	erdeckung der Gruppenzuteilung ("allocation concealment")
	⊠ ja	unklar unklar	nein
	Angabe	en zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	A Absch B Absch	nnitt 9: <i>Treatment</i> , nnitt 9: <i>Investigatio</i>	onal Plan, 7.1. Summary of Study Design 9.7. Blinding onal Plan, 9.1. Summary of Study Design ats, 9.4.6. Blinding
		domisierte Studie isch relevanten F	e <u>n:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung aktoren
	☐ ja	unklar	nein nein
	Angabe	en zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
3.	Verblindung	von Patienten un	d behandelnden Personen
	Patient:		
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben zur	n Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
	A Abschnitt B Abschnitt B Abschnitt	9: Treatment, 9.7.	Plan, 9.1. Summary of Study Design
	Begründung	: Die Gruppenzute	eilung erfolgte verblindet.
	behandelnde	bzw. weiterbehai	ndelnde Personen:
	🔀 ja	unklar	☐ nein
	Angaben zur	m Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
	A Abschnitt B Abschnitt B Abschnitt C Abschnitt:	9: Treatment, 9.7. 9.4: Treatments, 9 9.4: Treatments, 9 Study Design	.4.3. Method of Assigning Patients to Treatment Groups .4.6. Blinding
	Begründung	: Die Gruppenzute	eilung erfolgte verblindet.
4.	Ergebnisunal	bhängige Bericht	erstattung aller relevanten Endpunkte
	⊠ ja	unklar unklar	nein
	Angaben zu	m Kriterium; falls	unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Angaben zur A, B, C  tufung des Vere Studien dur  iedrig gründung für o	☐ hoch die Einstufung:
Angaben zur A, B, C  tufung des Ver e Studien dur iedrig gründung für o	m Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:  rzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randechzuführen):  hoch die Einstufung:
A, B, C  tufung des Vere Studien dur diedrig gründung für of B, C gründung: Es st	rzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randechzuführen):  hoch die Einstufung:
tufung des Ve e Studien dur iedrig gründung für o B, C gründung: Es y	chzuführen):  hoch die Einstufung:
e Studien dur dedrig gründung für o B, C gründung: Es	chzuführen):  hoch die Einstufung:
gründung für o B, C gründung: Es	lie Einstufung:
B, C gründung: Es	
gründung: Es	
	wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinwei
A <sub>1c</sub> -Wert, Ge off Werten füätigt (einschliünschte Ereiger Ereignisse, ellt und durch ntes Injektions g und hypo- ba	a "übliche" Endpunkte berichtet, und die meisten Endpunkte sind reine Messwerte wicht) oder werden über Messwerte definiert (Hypoglykämien, Definition nach r die Blutglukose) bzw. durch unabhängige, verblindete externe Sachverständige eßlich Todesfälle, kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse, zerebrovaskuläre un nisse). Zur Vermeidung möglicher Verzerrung wurde das Auftreten hypoglykämi sowie das Befolgen der Behandlungsalgorithmen kontrolliert und SMBG-Profile den Studienarzt begutachtet. Darüber hinaus wurden die Patienten durch ein ausgestraining geschult und hinsichtlich Diät, Lebensstil, Durchführung der SMBG Meszw. hyperglykämischer Ereignisse, falls erforderlich auch wiederholt beraten.
	= Blutglukosekontrolle - HbA <sub>1c</sub> -Wert
	ler Endpunkterheber
⊠ ja	unklar nein
Angaben zum	Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A Abschnitt 9 B Abschnitt 9 B Abschnitt 9 C Abschnitt: Begründung:	Placebo- und Verum-Medikation waren nicht unterscheidbar. Die Verblindung erfo
	A <sub>1c</sub> -Wert, Geroff Werten für ätigt (einschlie ünschte Ereignisse, ellt und durch intes Injektionsig und hypo- bz  rungsaspekte  t: Morbidität  Verblindung d

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A Abschnitt 9: Treatment, 9.3. Method of Assignment to Treatment
A Abschnitt 9: Treatment, 9.7. Blinding
B Abschnitt 9.4: Treatments, 9.4.3. Method of Assigning Patients to Treatment Groups B Abschnitt 9.4: Treatments, 9.4.6. Blinding
C Abschnitt: Study Design
Begründung: Placebo- und Verum-Medikation waren nicht unterscheidbar. Die Verblindung erfolgte mittels IVRS.
2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A Abschnitt 12: Sample Size and Statistical Methods
B Abschnitt 9.7: Statistical Methods and Determination of Sample Size
3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
⊠ ja □ unklar □ nein
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können   ☑ ja ☐ nein
Annahara and Kritari and Cillardia allianta Description Circlin Circlin Const
Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
⊠ niedrig □ hoch
Begründung für die Einstufung:
Es wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, analysiert wurden (ITT). Eine
statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Zudem ist der BMI ein reiner Messwert.
launkt: Morbidität – Kordiovoskuläro Morbidität

Endpunkt: Morbidität – Kardiovaskuläre Morbidität

1. Verblindung der Endpunkterheber

Es wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.

Nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina oder Herzversagen, die koronar-Arterie-betreffende Interventionen) und Todesfälle wurden von unabhängigen verblindeten externen Gutachtern mit kardiologischer Expertise bestätigt. In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse

1.	Verblindung	der Endpunkterl	heher
••		_	
	⊠ ja	unklar	∐ nein
	Angaben zun	n Kriterium; <u>oblig</u>	gate Begründung für die Einstufung:
		9: Treatment, 9.3. 9: Treatment, 9.7.	Method of Assignment to Treatment
			th Outcome/Quality of Life Measures, Safety
			n and Testing (Standard Laboratory
			amples), and Appropriateness of rse Events of Interest: Cardiovascular Events
			2.4.3. Method of Assigning Patients to Treatment Groups
		9.4: Treatments, 9	
		9.5: Efficacy and S Study Design	Safety Variables, 9.5.4.1.2.4. Cardiovascular Safety
		Placebo- und Ve	erum-Medikation waren nicht unterscheidbar. Die Verblindung erfolg
2.	Adäquate Un	nsetzung des ITT	-Prinzips
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben zu	m Kriterium; falls	s unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
			nd Statistical Methods ethods and Determination of Sample Size
3.	Ergebnisunal	ohängige Bericht	erstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar unklar	nein
	Angaben zu	m Kriterium; falls	s unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	A, B, C		
4.	Keine sonstig	en (endpunktspe	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
4.	Keine sonstig ⊠ ja	en (endpunktspe	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
4.	⊠ ja	nein	ezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können sinein, obligate Begründung für die Einstufung:
4.	⊠ ja	nein	
4.	<b>⊠ ja</b> Angaben zu	nein	

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen. Zerebrovaskuläre unerwünschte Ereignisse, wie Schlaganfall oder ein transientes ischämisches Ereignis wurden von unabhängigen verblindeten externen Sachverständigen bestätigt. In den Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

fand wie geplant statt. Endpunkt: Morbidität - Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität 1. Verblindung der Endpunkterheber ⊠ ja unklar nein Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: A Abschnitt 9: Treatment, 9.3. Method of Assignment to Treatment A Abschnitt 9: Treatment, 9.7. Blinding B Abschnitt 9.4: Treatments, 9.4.3. Method of Assigning Patients to Treatment Groups B Abschnitt 9.4: Treatments, 9.4.6. Blinding C Abschnitt: Study Design Begründung: Placebo- und Verum-Medikation waren nicht unterscheidbar. Die Verblindung erfolgte mittels IVRS. 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ⊠ ja unklar nein Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: A Abschnitt 12: Sample Size and Statistical Methods B Abschnitt 9.7: Statistical Methods and Determination of Sample Size 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ⊠ ja unklar nein Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: A, B, C

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

ja □ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

nein nein

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

unklar

A, B, C

⊠ ja

4.	Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja □ nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	A, B, C
Б;	ngtufung des Vergerrungspotenziels der Ergebnisse des Endpunkts (eussehließlich für rendemi
	nstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomierte Studien durchzuführen):
	⊠ niedrig □ hoch
	Begründung für die Einstufung:
	Es wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen.
	In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbar
	Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die min destens eine Studienmedikationseinnahme hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswer
	tung der Ergebnisse fand wie geplant statt.
F., J.,	olds Commilled the magazine Laboratorial PTSOs (D. 1.4. T. 4.4.5.4.6.4.6.4.6.4.4.
	nkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – DTSQs (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire sta- DSC-r (Diabetes Symptoms Checklist-revised)
, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	220 1 (2 mootes 2)p.o.m encomer tornour)
1.	Verblindung der Endpunkterheber
	⊠ ja □ unklar □ nein
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
	A Abschnitt 9: Treatment, 9.3. Method of Assignment to Treatment A Abschnitt 9: Treatment, 9.7. Blinding
	B Abschnitt 9.4: Treatments, 9.4.3. Method of Assigning Patients to Treatment Groups
	B Abschnitt 9.4: Treatments, 9.4.6. Blinding
	C Abschnitt: Study Design
	Begründung: Placebo- und Verum-Medikation waren nicht unterscheidbar. Die Verblindung erfolgte mittels IVRS.
	inities IVKS.
2.	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
	⊠ ja □ unklar □ nein
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	A Abschnitt 12: Sample Size and Statistical Methods
	B Abschnitt 9.7: Statistical Methods and Determination of Sample Size
3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja □ unklar □ nein
	Angeben zum Kriterium: felle unkler oder nein abligate Begründung für die Einstufung:
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

-- -----**1**------

⊠ ja □ unklar □ nein

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

A Abschnitt 12: Sample Size and Statistical Methods

B Abschnitt 9.7: Statistical Methods and Determination of Sample Size

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A	Stand: 30.01.2015
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeu	tsamem Zusatznutzen
∑ ja □ unklar □ nein	
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die	Einstufung:
A, B, C	
4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führ	en können
Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:	
A, B, C	
Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschl sierte Studien durchzuführen):	ießlich für randomi-
□ niedrig     □ hoch	
Begründung für die Einstufung:	
Formular lains Assolute activities disconficient in addition Variables Variables	11

Es wurden keine Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme hatten, analysiert wurden (ITT). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen . Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:
Einstufung als randomisierte Studie
☐ <b>ja</b> → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, <u>oder</u> die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.  → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien
Angaben zum Kriterium:
1. <u>für randomisierte Studien:</u>
Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
<b>ja</b> : Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).
unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.
nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
<u>für nicht randomisierte Studien:</u>
Zeitliche Parallelität der Gruppen
<b>ja</b> : Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.	
	<u>für randomisierte Studien:</u>
	Verdeckung der Gruppenzuteilung ("allocation concealment")
	<ul> <li>ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:</li> <li>Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)</li> <li>Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern</li> <li>Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet</li> </ul>
	unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
	nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren  ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:  Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.  Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).  unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.  nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.  Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
<b>.</b>	Verblindung von Patienten und behandelnden Personen
	Patient
	<b>ja:</b> Die Patienten waren verblindet.
	unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
	nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen
<b>ja:</b> Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
·

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
   Zulässige Gründe sind:
  - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z.B. zu langsame Patientenrekrutierung
  - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
  - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob "übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.

	Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.  Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.		
	<b>ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.		
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.		
	<b>nein:</b> Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.		
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
5.	Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können z. B.		
	<ul> <li>zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien</li> <li>intransparenter Patientenfluss</li> <li>Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten: <ul> <li>Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).</li> <li>Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).</li> <li>Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.</li> <li>Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.</li> </ul> </li> </ul>		
	□ ja		
	nein nein		
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:		
Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):			
wer	Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.		
niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.			

dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
   Die Strategie zum Perijeksiehtigung von Protokollverletzern und Loct to follow un Perijeksiehtigung von Protokollverletzern und Loct to follow und Perijeksiehtigung von Perije
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

	unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
	nein: Keines der unter "ja" genannten drei Merkmale trifft zu.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
	Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
	<b>ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
4.	Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	<ul> <li>z. B.</li> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>
	□ ja
	□ nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 <u>sowie</u> der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit "hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit "hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.